

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE SCOLAIRE 1922-1923

N°

168

Contribution à l'étude des modifications des pigments biliaires dans l'intestin du nourrisson

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

par

THEODORE FRAENKEL

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 21 Avril 1896

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE DE LA PREMIÈRE ENFANCE :

M. le Professeur MARFAN)

PARIS

AUX EDITIONS DE LA VIE UNIVERSITAIRE

13, Quai de Conti (VI^e)

1923

168

831



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Contribution à l'étude des
modifications des pigments biliaires
dans l'intestin du nourrisson**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE SCOLAIRE 1922-1923

N°

Contribution à l'étude des modifications des pigments biliaires dans l'intestin du nourrisson

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

par

THEODORE FRAENKEL

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Paris, le 21 Avril 1896

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE DE LA PREMIÈRE ENFANCE :

M. le Professeur MARFAN)

PARIS

AUX EDITIONS DE LA VIE UNIVERSITAIRE

13, Quai de Conti (VI^e)

1923

LE DOYEN : M. ROGER

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BEZANÇON
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale.	N....
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	LEFARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGEANT

AGREGES EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	PIESSINGER	LE LORIER	REITERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	ROUSSY
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LEREBoullet	ROUVIERE
BRANCA	GUENIOT	LÉRI	SCHWARTZ
CAMUS	GUILAIN	LÉVY-SOLAL	TANON
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TERRIEN
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TIFFENEAU
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	VILLARET
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR A.-B. MARFAN

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu accepter la prési-
dence de cette thèse et qui nous
a donné des marques inoubliables
de son intérêt.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. DORLENCOURT

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris

*A qui nous devons d'avoir pu
réaliser ce travail.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

M. LE PROFESSEUR GILBERT

M. LE PROFESSEUR WIDAL

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENORMANT

M. LE DOCTEUR KLIPPEL

M. LE DOCTEUR BABINSKI

M. LE DOCTEUR CATHALA

M. LE PROFESSEUR LEGUEU

INTRODUCTION

Nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier les modifications que subissent les pigments biliaires dans l'intestin du nourrisson.

On sait l'importance que présente l'examen des selles en clinique infantile. Elles sont le témoin de l'accomplissement de la fonction digestive, et les troubles de cette fonction constituent le chapitre le plus important de la pathologie du premier âge. L'examen des selles devra donc être effectué systématiquement chez tous les nourrissons qui présentent des troubles digestifs.

Chez l'adulte, la composition des selles est extrêmement complexe, conséquence d'un régime alimentaire complexe lui-même. Leur examen objectif, s'il est susceptible de fournir quelques renseignements, ne permet pas de conclusions séméiologiques aussi intéressantes que chez le nourrisson.

Parmi les modifications importantes que subissent les selles des nourrissons au cours des états pathologiques qui manifestent la souffrance du tube digestif ou de ses annexes, les changements de couleur apparaissent comme des plus dignes de retenir l'attention.

A l'heure actuelle, on admet d'une façon unanime que ces changements de coloration relèvent presque toujours de variations quantitatives ou qualitatives dans la teneur des selles en pigments biliaires (si l'on fait

abstraction de la présence accidentelle de sang ou de certains médicaments). Un rapport non douteux existe entre les diverses colorations que peuvent présenter les selles et les divers syndromes digestifs. Certaines colorations, la décoloration même peuvent être la signature d'états pathologiques nettement individualisés. Il serait du plus haut intérêt de déterminer les causes de ces modifications pigmentaires, de savoir pourquoi, dans les selles jaunes normales, la bile est éliminée sans que ses pigments, semble-t-il, aient subi de modifications apparentes, pourquoi, dans d'autres cas, les selles prennent une coloration verte intense, pourquoi enfin, d'autres fois, les pigments subissent des modifications telles qu'ils ne jouent plus aucun rôle colorant.

La connaissance de ces processus nous permettrait certainement de mieux pénétrer le mécanisme des phénomènes pathologiques auxquels ils sont liés. C'est là un sujet difficile, auquel M. le Professeur MARFAN, de longue date, s'est intéressé. Il a bien voulu nous permettre de poursuivre ces recherches, qui ont été faites à son laboratoire, à l'Hospice des Enfants Assistés. Nous nous permettrons d'adresser à ce maître, qui nous a fait la faveur de nous attacher à son service, l'hommage de tout notre dévouement et de notre gratitude.

M. le Docteur DORLENCOURT, chef de laboratoire, nous a donné l'idée première de ce travail ; il nous a longuement et patiemment aidé nous a prodigué de précieux conseils ; nous sommes heureux de lui dire ici notre reconnaissance et notre attachement.

Les Pigments biliaires en général

Nous commencerons cette étude en rappelant brièvement quelques notions générales sur les matières colorantes de la bile.

La bile humaine est jaune d'or sous une faible épaisseur, jaune orangé en plus grande quantité. Au contact de l'air, elle devient rapidement d'un vert assez foncé. Il est très rare de trouver de la bile apigmentée, surtout si on évite de prendre pour de la bile blanche le catarrhe muqueux incolore de certaines vésicules lithiasiques.

La bile doit sa coloration à un seul pigment fondamental, la *bilirubine*. Elle renferme en même temps une quantité variable, assez faible, de *biliverdine*. Celle-ci se forme dans la vésicule, par oxydation d'une petite partie de la bilirubine, sous l'influence, comme le supposait DASTRE, d'une oxydase. Tels sont les pigments biliaires normaux. Mais la bilirubine peut subir, dans des conditions que nous étudierons, une réduction : elle se transforme alors en un composé moins bien défini, l'*urobiline*, ou *hydrobilirubine*, ou *stercobiline* ; une réduction poussée plus loin encore aboutit au leuco-dérivé de cette substance : le chromogène de l'urobiline, ou *urobilinogène*, ou *stercobilinogène*.

Prenons d'abord une connaissance sommaire de ces différents corps.

La *bilirubine* est d'une composition semblable à celle de l'hématoïdine (VIRCHOW), ce dérivé de l'hématine que l'on rencontre dans les extravasats sanguins anciens ; si ces deux corps ne sont pas absolument identiques par leurs caractères, ils sont, en tous cas, très voisins.

La bilirubine a une fonction acide, c'est l'acide bilirubinique. Dans la bile, elle se trouve à l'état de bilirubinate alcalins, solubles dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme. On la prépare soit cristallisée à partir de sa solution chloroformique, soit à l'état de poudre amorphe d'un rouge vif, très soluble dans le chloroforme, insoluble dans l'eau et dans l'alcool. Dans les solutions alcalines étendues, elle se dissout en se transformant en bilirubinate alcalin.

La réduction ménagée de la bilirubine donne de l'hémibilirubine (FISCHER et MEYER-BEITZ). Une réduction plus poussée, par l'hydrogène sulfuré, aboutit à l'urobiline, puis à l'urobilinogène.

L'oxydation, même spontanée au contact de l'air, conduit facilement à la biliverdine.

La *biliverdine*, bilirubine oxydée, possède également une fonction acide et se rencontre dans la bile et l'intestin à l'état de biliverdinates alcalins solubles dans l'eau.

Amorphe, la biliverdine est une poudre verte insoluble dans l'eau, mais contrairement à la bilirubine, elle est très soluble dans l'alcool et très peu dans le chloroforme. L'hydrogène naissant, réducteur énergique, peut la transformer en stercobiline. Une réduction plus ménagée par l'hydrogène sulfuré ou le sulfhydrate d'ammoniaque permet de ne revenir qu'au stade de bilirubine.

La bilirubine et la biliverdine présentent un certain nombre de réactions d'identification communes, les réactions des pigments biliaires ; elles sont, à vrai dire, des

réactions de la biliverdine, car pour les obtenir, on oxyde généralement la bilirubine à l'état de biliverdine, et on observe surtout la coloration de cette dernière.

Le type de ces réactions est la réaction de GMELIN, couramment utilisée en clinique, bien qu'elle ne soit pas la plus sûre ; on la recherche dans les fèces en versant de l'acide nitrique nitreux sur une émulsion aqueuse de selles, ou mieux sur un extrait éthéré ; on observe l'apparition d'anneaux jaune, orangé, rouge, violet, bleu, vert, qui correspondent aux phases de l'oxydation progressive du pigment.

D'autres procédés, dont on trouvera la description dans la thèse de M. BORRIEN, comportent l'emploi de la soude et du chlorure de calcium (HUPPERT), l'oxydation par un mélange d'acides azotique et sulfurique additionné d'alcool (HAMMARSTEN), la teinture d'iode à 1/100 (MARÉCHAL et ROSIN), le sublimé (SCHMIDT, TRIBOULET), l'alcool chlorhydrique à chaud (GRIMBERT). Nous parlerons plus loin de ces deux derniers réactifs.

La bilirubine présente en outre un certain nombre de réactions spécifiques : 1° la réaction de substitution bromée, déjà mentionnée dans un travail de NENCKI et SIEBER en 1894, signalée par DASTRE en 1897, étudiée à nouveau par MM. BIERRY et RANC en 1907 ; elle consiste à former, au sein d'une solution chloroformique anhydre de bilirubine, des bilirubines bi et tri-bromées dont les caractères de coloration et de solubilité sont des plus nets ; 2° la réaction d'EHRlich, qui se recherche au moyen des deux solutions utilisées pour la diazo-réaction. La spécificité de cette réaction est très douteuse (GRIMBERT).

La *stercobiline* a été découverte dans les matières fécales par VANLAIR et MASIUS en 1871, trois ans après que JAFFÉ eût trouvé l'urobiline urinaire et reconnu les pro-

priétés fondamentales de ce corps : le spectre d'absorption et la réaction de fluorescence. Actuellement, tous les auteurs s'accordent pour considérer ces deux substances comme identiques.

La stercobiline n'a pas pu être isolée à l'état de pureté absolue. On a même pu se demander s'il n'existait pas plusieurs stercobilines. Le corps amorphe que l'on désigne sous ce nom est mélangé pour le moins à des acides biliaires. Ses solutions ont une couleur variant du rose au rouge brun ; le pouvoir colorant de la stercobiline est beaucoup plus faible que celui des pigments biliaires vrais.

Son origine, au début, a été rapportée à la présence de l'hémoglobine alimentaire dans l'intestin (HOPPE-SEYLER, 1881). Mais depuis longtemps, on s'accorde à faire dériver la stercobiline des pigments biliaires. Il y a ou bien réduction et hydratation de la bilirubine



(formule de MALY)

ou bien réduction de la biliverdine :



La solubilité de la stercobiline est intéressante à connaître, car c'est dans les solutions faites au contact des fèces qu'on aura à caractériser cette substance dans la pratique. M. V. BORRIEN, au travail de qui nous faisons ici plus d'un emprunt, a étudié cette solubilité en traitant une même quantité de matières fécales par 10 ^{c/m}³ de chacun des divers dissolvants, et en comparant ensuite l'intensité des colorations qu'y provoquait l'addition d'une solution de sublimé. Il classe les dissolvants étudiés dans l'ordre d'activité décroissante suivant : alcool, acétone, eau distillée, chloroforme, alcool amylique, tétrachlorure de carbone, éther acétique, éther ordinaire, éther de pétrole.

La stercobiline a également, d'après BORRIEN, une fonction acide comme les pigments vrais, et peut se rencontrer à l'état de combinaison alcaline ; fait à retenir, car, bien que les stercobilinates donnent également la réaction de fluorescence, il pourra être utile, dans certains cas, de déplacer la stercobiline de sa combinaison alcaline en acidifiant la solution.

Au spectroscope, en solution neutre, la stercobiline présente une bande d'absorption caractéristique à la limite du vert et du bleu, entre *b* et *F*. Cette propriété n'est plus utilisée pour déceler la présence de ce pigment ; la méthode spectroscopique est nettement moins sensible que la réaction de fluorescence. Celle-ci peut se rechercher de la façon suivante :

On verse dans une solution chloroformique de stercobiline quelques gouttes d'une solution alcoolique d'acétate de zinc au millième (jusqu'à disparition du trouble, s'il s'en produit un) ; on observe l'apparition rapide d'une belle coloration verte par réflexion, faiblement rose par transparence ; cette réaction est très sensible ; elle comporte de nombreuses variantes, suivant les dissolvants et le sel de zinc utilisés, chlorure de zinc ammoniacal ou acétate de zinc.

Une troisième réaction de la stercobiline est celle du sublimé de SCHMIDT. Une solution saturée de sublimé, en présence de stercobiline, se trouble et prend une coloration rose vif. Si la liqueur est alcaline, la stercobiline est entraînée dans un précipité complexe, et il n'y a pas de trouble persistant. La réaction de Schmidt est due, pour M. BORRIEN, à la formation d'hydrobilirubinate de mercure, qui précipite lentement en milieu neutre.

Avec la solution de sublimé acétique, appliquée par TRIBOULET à l'examen systématique des selles des nourrissons, l'hydrobilirubinate reste en solution. M. Bor-

rien estime que l'addition d'acide acétique au réactif de Schmidt n'augmente nullement le pouvoir oxydant du sublimé, et que les résultats de la réaction de Triboulet ne sont ni plus rapides, ni plus nets que ceux de la réaction de Schmidt.

A un degré plus avancé de réduction, nous trouvons le *stercobilinogène* (SAILLET), ou chromogène de la stercobiline ; c'est une substance incolore et dont les caractères de solubilité semblent à peu près identiques à ceux de la stercobiline. Il possède des réactions propres :

1° A l'extrait chloroformique de fèces, l'adjonction d'acide nitrique nitreux (GILBERT et HERSCHER), d'acide nitrique pur (BORRIEN) communique une coloration rougeâtre.

2° Cet extrait, traité par quelques gouttes d'une solution de soude au cinquième, agité avec 5-6 volumes d'eau, distillée, acidifié, après filtration, avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique, prend une coloration rouge assez marquée.

3° La diméthylparamidobenzaldéhyde donne également avec le stercobilinogène une coloration rouge (réaction dite de la benzaldéhyde, EHRLICH).

4° Enfin, le stercobilinogène peut être ramené à l'état de stercobiline, et caractérisé par les réactions de cette dernière. Cette régression peut se faire spontanément, au contact de l'air, par oxydation lente et progressive. Il se forme alors, comme le montre BORRIEN, toute une série de produits intermédiaires de plus en plus oxydés, qui au bout de quelques heures sont complètement transformés en stercobiline ; si, à la solution chloroformique de stercobilinogène, on ajoute le réactif à l'acétate de zinc, on voit la fluorescence apparaître au bout de quelques heures, atteindre lentement un maximum, puis décroître, car la stercobiline se détruit lentement à l'air.

On peut obtenir instantanément la transformation du stercobilogène en stercobiline par l'addition d'une trace d'oxydant : solution de Gram, acide azotique, sublimé ou persulfate alcalin. On peut alors rechercher la réaction de fluorescence.

Tels sont les principaux pigments que l'on peut rencontrer dans l'intestin. Résumons schématiquement comme il suit leur filiation à partir de la bilirubine :

bilirubine

+ O = biliverdine — O = stercobiline, — O = stercobilinogène

(La teneur en oxygène va décroissant de gauche à droite).

Mais il est d'autres pigments, préparés artificiellement à partir des pigments naturels ; leurs propriétés sont quelquefois mal connues ; nous ne citerons que ceux dont l'existence est probable :

La *bilifuscine* (STAEDLER), pigment jaune, résulterait de l'hydratation de la bilirubine.

La *biliprasine*, pour le même auteur, résulte de l'hydratation et de l'oxydation de la bilirubine. DASTRE et FLORESCO ont montré que la bilirubine, ou plutôt une solution de bilirubinate de sodium, abandonnée à l'air, ne prenait pas brusquement les caractères du biliverdiant ; elle passait par une phase intermédiaire, pendant laquelle sa coloration était légèrement verte, et ses caractères de solubilité assez particuliers ; cette phase est celle de la production des pigments biliprasiniques ; en effet, cette coloration verte est encore instable ; elle revient au jaune par addition d'alcali, ce que ne ferait pas le biliverdinate. On peut admettre que, par hydratation, il s'est formé un pigment nouveau à fonction acide, la biliprasine (acide biliprasinique), de coloration verte, dont le sel, obtenu par addition de soude (biliprasinate de soude), serait jaune.

La *bilicyanine* ou *cholécyanine* (STOKVIS) correspond à l'anneau bleu de la réaction de Gmelin, l'un des premiers termes de l'oxydation de la bilirubine.

Parmi les autres pigments bleus, citons le pigment bleu de RITTER, le pigment bleu d'ANDOUARD.

La *cholétéline* (NEUBAUER et VOGEL) semble être le produit d'oxydation extrême de la bilirubine. C'est un pigment jaune, bien distinct de la stercobiline, avec laquelle il a été confondu par quelques anciens auteurs (HEINSIUS et CAMPBELL, STOKVIS). Il se rencontrerait dans la bile de mouton (MARSCHELEWSKI).

Les pigments que nous venons de mentionner ne se trouvent jamais chez l'homme (Fr. MULLER, cité et confirmé par BORRIEN). Lorsqu'on les rencontre au cours d'une analyse, il faut incriminer des modifications chimiques que produisent les réactifs utilisés.

On n'a pas réussi jusqu'à présent, croyons-nous, à démontrer que les pigments biliaires vrais et leurs dérivés formaient une série continue, réversible, et qu'on pouvait passer de l'un à l'autre par oxydation ou réduction. Il existe, en effet, des chaînons aberrants ; d'autre part, on n'a jamais pu, en oxydant in vitro la stercobiline, revenir à la bilirubine. Cependant, un grand nombre de faits permettent de considérer que les termes : stercobilinogène, stercobiline, bilirubine, biliverdine, représentent les phases d'oxydation croissante d'un même noyau pigmentaire. Des étapes intermédiaires ont été observées : entre le stercobilinogène et la stercobiline (BORRIEN), entre la bilirubine et la biliverdine (DASTRE et FLORESCO). Il existe peut-être des produits de réduction du stercobilinogène, mais nous ne savons pas les reconnaître, et en tout cas, ils n'ont pas de pouvoir colorant. De même, l'oxydation de la biliverdine (qui semble ne jamais se produire dans l'organisme) aboutit à la for-

mation de substances peu colorées, telles que la cholétéline, qu'on ne reconnaîtra guère que par l'examen spectroscopique. De même que les radiations colorées n'occupent dans le spectre solaire qu'une zone limitée, au-delà et en-deçà de laquelle des radiations invisibles sont restées longtemps inconnues, de même les pigments biliaires constituent un petit nombre de termes définis d'une série homologue dans laquelle la teneur en oxygène est la variable, et en dehors desquels existent peut-être d'autres substances plus oxygénées ou moins oxygénées, mais qui en tous cas ne méritent plus le nom de pigments.

Procédés utilisés dans nos recherches pour la reconnaissance des pigments biliaires et de leurs dérivés dans les selles

Parmi les nombreuses réactions qui ont été recommandées pour la recherche qualitative des pigments dans les fèces, il nous a fallu faire un choix. Nous ne les avons pas toutes expérimentées ; nous nous sommes arrêtés parmi les réactions les plus simples, les plus rapides, à celles dont la sensibilité et l'exactitude nous ont semblé suffisantes.

Pour déceler les pigments biliaires vrais, nous avons eu recours à la réaction de GRIMBERT, primitivement appliquée par cet auteur à l'examen des urines. Nous n'avons utilisé ni la modification proposée par M. QUIOC (d'après M. DEBIERNE), ni celle que leur oppose M. BORRIEN, et qui est d'une exécution fort compliquée. Nous avons procédé de la façon la plus simple : on verse dans un tube quelques cm^3 d'une solution d'alcool chlorhydrique à 5 % ; on ajoute une petite quantité de matières, on porte à l'ébullition, et la coloration bleu plus ou moins verdâtre de la biliverdine apparaît. Tel est le procédé que recommande M. GRIMBERT lui-même. Il est simple, sensible, et ne comporte pas les causes d'erreur attachées aux réactions de Gmelin ou d'Ehrlich. Lorsqu'elle est négative, on peut se servir de la réaction de FOUCHET (d'Angers) — décrite dans la thèse de A. PAULIN, — ou de la technique de GRIMBERT-BORRIEN, qui comportent

des centrifugations répétées, et qui passent pour être d'une sensibilité extrême.

Pour distinguer la bilirubine de la biliverdine, il faut dissoudre la première dans le chloroforme : l'extrait chloroformique est coloré en jaune. La réaction de substitution bromée, dont on a parlé plus haut est cependant négative avec les selles de nourrissons, mais la réaction d'Ehrlich (dialzo réaction) est positive. Cette dernière, comme on sait, n'est pas spécifique.

Pour déceler la stercobiline et son chromogène, deux réactions sont utilisables : la réaction de fluorescence et la réaction du sublimé. La fluorescence peut être cherchée dans un extrait chloroformique des selles : un petit volume de matières est agité dans un verre avec dix centimètres cubes de chloroforme ; le liquide est filtré, recueilli dans un tube et additionné de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'acétate de zinc au millième ; s'il se produit un trouble, on ajoutera de nouveau quelques gouttes jusqu'à sa dissolution. La fluorescence apparaît rapidement. Pour reconnaître le stercobilinogène, on recueille dans un second tube un peu d'extrait chloroformique, et on l'oxyde par une trace de solution de Gram ; on ajoute alors l'acétate de zinc ; si la fluorescence dans ce second tube est plus marquée que dans le premier, les selles renferment du stercobilinogène.

Un procédé plus simple encore, qui met en évidence d'une façon globale la stercobiline et son chromogène, est celui de SCHLESINGER, appliqué par GRIMBERT à l'examen des fèces : à une petite quantité de matières, dans le fond d'un tube, on ajoute quelques centigrammes d'acétate de zinc cristallisé, on mélange avec un agitateur, on verse sur le tout 2 ^{cm}³ d'alcool à 95°, on jette sur un petit filtre mouillé avec de l'alcool ; l'alcool qui filtre présente la fluorescence caractéristique. Cette réaction

rapide et simple est aussi très sensible, ce qui s'explique si l'on se souvient que l'alcool est le meilleur solvant de la stercobiline. Elle ne permet pas de distinguer le stercobilinogène de la stercobiline, car l'excès d'acétate de zinc oxyde le chromogène, et cette dernière seule est décelée. Mais il suffit bien souvent de savoir qu'il y a dans les selles du pigment réduit.

Nous avons effectué quelquefois à titre comparatif la réaction du sublimé ; nous nous sommes servis du réactif de TRIBOULET (1907). C'est la solution qui sert habituellement dans les laboratoires à la fixation histologique des tissus :

Acide acétique.....	1 gr.
Sublimé	3 gr. 50
Eau distillée.....	100 cm^3

Un cm^3 de matières est émulsionné dans un tube renfermant 15 à 20 cm^3 d'eau ; on ajoute 8 à 10 gouttes de réactif, et on abandonne 24 heures à l'étuve à 37°. Il se forme dans le tube trois couches différentes : le dépôt, le liquide intermédiaire et le « bouchon » qui flotte à la surface. L'aspect de chacune d'elles doit être interprété : après l'âge de 4 mois, chez l'enfant normal, le dépôt au fond du tube est rose, le liquide est trouble et rose, le bouchon est mousseux ou absent ; cette réaction normale correspond à la présence de stercobiline. Avant 4 mois, habituellement, le dépôt est vert, le liquide trouble et incolore ; c'est la réaction de la biliverdine. Dans les selles pathologiques, le dépôt est vert, même après 4 mois (persistance de la biliverdine), ou blanc (acholie pigmentaire) ; le liquide peut être incolore : il s'agirait d'une insuffisance de l'épithélium intestinal ; le « bouchon » peut être volumineux, il est constitué par de la graisse indigérée. Nous avons vu plus haut que d'après M. BORRIEN, cette réaction, au point de vue chimique, n'était pas supérieure à la réaction de SCHMIDT. Au point de vue

de la constance de ses résultats, elle a été critiquée par MM. MARFAN et DORLENCOURT, et nous nous sommes aperçu nous-même que sa sensibilité pouvait se montrer en défaut.

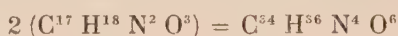
II

Les Pigments biliaires dans les selles du nouveau-né et du nourrisson à l'état normal et pathologique

A. — A la naissance

Dans les deux ou trois premiers jours de la vie, le nouveau-né expulse une matière généralement d'un brun noirâtre, inodore, visqueuse, — le méconium. L'étude des pigments qu'il renferme est intéressante. Il représente en effet le résidu des sécrétions digestives à leur état initial, avant toute pollution alimentaire ou microbienne. On a écrit quelquefois que le méconium ne renfermait que de la bilirubine. En réalité, HOPPE-SEYLER l'indiquait déjà en 1881, et MM. GILBERT et HERSCHER l'ont confirmé dans une analyse en 1907, le méconium renferme surtout de la biliverdine ; la bilirubine s'y trouve en petite quantité et, fait curieux, elle donne nettement la réaction de substitution bromée, qu'on ne pourra plus retrouver dans les selles du nourrisson plus âgé, dont les selles renfermant de la bilirubine en plus grande quantité. Le méconium renfermerait de l'hématoidine. GUILLEMONAT y a décelé du fer en petite quantité. Enfin, M. BORRIEN a cru y trouver de l'hématoporphyrine ; le méconium est épuisé par l'acétone, la solution évaporée est traitée par l'eau, l'éther, puis par l'alcool. Cette dernière solution présente au spectroscope deux bandes d'absorption entre D et E, non modifiées par le

sulfhydrate d'ammoniaque, la bande droite étant la plus large et la plus persistante. Ces caractères, pour M. BORRIEN, prouvent l'existence de l'hématoporphyrine dans le méconium. Cette constatation est d'un grand intérêt physiologique. Rappelons, en effet, que l'hémoglobine est dissociable en une substance protéique, la globine, et en un pigment renfermant du fer, un noyau prosthétique, l'hématine. Cette dernière, sous l'action d'un acide énergique, abandonne son fer et devient l'hématine sans fer, l'hématoporphyrine de HOPPE-SEYLER. Or, cette hématoporphyrine a une formule brute qui est double de celle de la bilirubine ; ces deux corps sont en effet proches parents ; de sorte qu'on peut écrire :



équation qui représente, comme l'a dit DASTRE, l'hypothèse de la formation des pigments biliaires aux dépens du pigment sanguin. Or, en saisissant dans le méconium le terme intermédiaire de cette série : hémoglobine, hématoporphyrine, bilirubine, M. BORRIEN aurait apporté un argument important à l'appui de cette hypothèse.

Mais des recherches entreprises en 1912, par LEWIN, ont amené cet auteur à conclure que le pigment extrait du méconium par l'acétone n'était nullement de l'hématoporphyrine ; ni l'aspect du spectre, ni l'emplacement des raies (longueur d'onde), ni les modifications par addition d'alcali, ne correspondent à ceux de l'hématoporphyrine. LEWIN croit qu'il s'agit d'un pigment d'oxydation particulier de la bilirubine, stable et défini, moins oxydé que la biliverdine.

Nous n'avons pu reprendre ces recherches et nous nous bornons à énoncer sans prendre parti ces résultats contradictoires.

B. — *Chez le nourrisson*

Dès que le tube digestif entre en activité, deux facteurs : la présence du lait, et la pullulation des microbes, vont profondément et rapidement modifier le milieu intestinal et retentir sur l'évolution des pigments biliaires.

La nature du lait ingéré exerce une influence non douteuse sur la coloration des selles. Chacun sait que l'enfant nourri au sein émet des selles jaune d'or, légèrement acides, d'odeur nulle ou aigrelette, tandis que l'enfant nourri au lait de vache a des selles d'un jaune plus clair, plus terne ; leur réaction est neutre ou légèrement alcaline, leur odeur quelquefois ammoniacale.

On a tenté d'expliquer ces différences, soit en invoquant l'absence, dans le lait de vache, de certaines substances spécifiques qui exciteraient la sécrétion biliaire du nourrisson de même espèce ; soit en supposant que la bile, sécrétée en quantité normale, subirait au contact du lait de vache des modifications qui altéreraient son pouvoir colorant, assertion que l'expérience ne semble pas vérifier.

Si on considère que le lait de vache, aliment non spécifique, non entièrement assimilable, provoque la formation de résidus indigérés abondants, notamment de caséine, — contrairement à l'allaitement naturel, — on peut attribuer, pour une part, la coloration pâle et terne des selles de lait de vache à la dilution de la matière colorante dans un excipient volumineux de caséine non absorbée, qui s'ajoute aux sécrétions digestives proprement dites.

Cette différence d'aspect entre les selles des nourrissons suivant leur mode d'alimentation est très précoce ; il en est une autre, très précoce également, c'est la différence de constitution bactériologique.

Depuis MORO, ESCHERICH, et surtout H. TISSIER, on sait que les selles des nourrissons normaux ont une formule microbienne qui obéit à des règles précises. Chez l'enfant au sein, il y a d'abord une phase aseptique de quelques heures, puis une phase d'infection polymorphe croissante des selles, qui dure environ 3 jours, puis une phase mono-microbienne permanente, qui persistera tant que l'alimentation restera la même : le bacillus bifidus, anaérobie strict, est l'hôte presque exclusif de l'intestin ; un frottis de selles donne l'image d'une culture presque pure : ce sont des bacilles fins, effilés, généralement Gram-positifs, assemblés en amas presque parallèles ; on rencontre aussi quelques bacilles Gram-négatifs, plus fins et plus longs que le bifidus, ce sont des bacilles III de RODELLA. Enfin, il y a aussi quelques bactéries trapues ressemblant au *B. perfringens*, et quelques entérocoques, qui se développent de façon dominante en culture aérobie ordinaire. Mais tous ces germes sont en nombre tout à fait infime par rapport au *B. bifidus*.

Les selles des enfants au lait de vache présentent, elles aussi, une phase aseptique, puis une phase d'infection croissante, mais ils n'aboutissent pas ensuite à la phase mono-microbienne. Au contraire, la flore des enfants au biberon reste polymorphe, les espèces sont des plus variées ; leur énumération n'est pas utile ici ; les microbes protéolytiques sont abondants. Les espèces présentes chez l'enfant au sein sont également représentées.

Retenons, d'une façon schématique, que chez l'enfant au sein, la flore est simple : bifidus, — chez l'enfant au biberon, elle est complexe.

Ces prémisses bactériologiques, indispensables à la discussion des faits que nous aurons à envisager, étant

posées, entrons plus directement dans notre sujet et voyons quels sont les pigments biliaires que renferment les selles du nourrisson.

La bile vésiculaire du nourrisson renferme de la bilirubine, et, en petite quantité, de la biliverdine ; nous l'avons vu dans le chapitre précédent ; comment ce mélange pigmentaire se comporte-t-il pendant la traversée du tube intestinal ?

On admet généralement que, dès les premiers jours de la vie, les selles des nourrissons ne renferment pour tout pigment que de la bilirubine ; il en est ainsi pendant 3 à 6 mois chez l'enfant au sein, pendant quelques semaines seulement chez l'enfant au biberon. Au bout de ce délai, les pigments de réduction commencent à apparaître, d'abord d'une façon intermittente, et en petite quantité, puis remplacent progressivement les pigments vrais, qu'ils supplantent définitivement chez l'enfant plus âgé.

Il faut savoir que l'apparition de la stercobiline et de son chromogène ne s'accompagne d'aucune modification de l'aspect des selles, et que seule, l'analyse pourra déceler la présence du nouveau pigment.

L'époque à laquelle se fait cette modification est le plus souvent celle que nous venons d'indiquer ; il y a cependant des exceptions à cette règle.

C'est ainsi que sur dix nouveau-nés normaux examinés par MM. GILBERT et HERSCHER en 1907, l'un, âgé de moins de dix jours, avait du stercobilinogène dans les selles. M. MONGES, en 1909, dans sa thèse, a étudié les selles de 29 enfants au sein, et 4 d'entre eux avaient de la stercobiline à un mois, 2 en avaient à un mois et demi. Il est important de savoir que des selles d'enfants normaux âgés de moins de 4 mois peuvent donner une réaction rose avec le sublimé.

La réaction du sublimé acétique, au moyen de laquelle H. TRIBOULET se proposait de suivre l'évolution de la fonction biliaire chez le nourrisson, a d'ailleurs été l'objet de diverses critiques :

En 1919 et 1920, R. SIMONINI, après avoir examiné le contenu de l'intestin de 67 enfants morts d'affections diverses, montre que la réaction de TRIBOULET n'est pas un moyen fidèle d'exploration, car, dit-il, cette réaction donne avec les matières d'un même sujet, prélevées en différents segments de l'intestin, toute la gamme des colorations possibles : rouge, blanche, verte, intermédiaires. De plus, la réaction blanche n'est pas toujours l'indice d'une altération du foie ; on peut la rencontrer chaque fois que les processus d'oxydation sont très réduits, ainsi dans certains états préagoniques.

MM. MARFAN et DORLENCOURT ont par ailleurs signalé que cette réaction leur avait donné des résultats irréguliers et qu'ils avaient dû renoncer à l'employer pour la recherche des pigments biliaires.

En résumé, les selles jaunes des nourrissons normaux renferment de la bilirubine, puis de la stercobiline, et la présence de ces pigments doit être recherchée par les procédés que nous avons mentionnés plus haut.

Les pigments biliaires peuvent subir des modifications qualitatives et quantitatives, liées le plus souvent à un état pathologique. Deux ordres de ces transformations retiendront notre attention.

Il est fréquent d'observer chez le nourrisson l'apparition de selles vertes. La selle verte banale de l'enfant au sein se rencontre souvent ; elle est sans signification pathologique, la nutrition de l'enfant n'est nullement troublée de ce fait. Entre la selle jaune verdâtre et la selle d'un vert intense (vert épinards), on peut observer toute la série des nuances intermédiaires, selles pana-

chées de jaune et de vert, selles jaunes verdissant plus ou moins vite au contact de l'air. Ces teintes sont dues incontestablement à une grande abondance de biliverdine et non à la présence d'un pigment étranger ; les réactions de la biliverdine sont très fortement positives.

Il existe deux types principaux de selles d'où les pigments biliaires semblent plus ou moins complètement absents.

Le premier type est représenté par la selle blanche de la dyspepsie grasse ; son aspect est celui du lait caillé crémeux ; les réactifs les plus sensibles n'y décèlent pas trace de pigments biliaires vrais ou dérivés ; elle est d'observation assez rare.

Le second type, plus fréquent, s'observe chez les enfants âgés de moins de deux ans, soumis à l'allaitement artificiel. Nous voulons parler des selles mastic de la dyspepsie du lait de vache. Nous ne rappellerons pas ici les caractères de cette affection, décrite par M. le Professeur MARFAN. Nous rappellerons simplement l'aspect de ces selles, tout à fait semblables au mastic par leur couleur grise plus ou moins mêlée d'ocre, leur consistance, leur homogénéité ; elles sont peu hydratées, onctueuses, se mélangent difficilement à l'eau. Enfin, elles dégagent une odeur de putréfaction très prononcée, bien différente de l'odeur aigrelette des selles normales. Leur réaction est très alcaline, et, au point de vue chimique, elles renforment une grande quantité de savons de chaux et de magnésie. La présence de ces savons n'explique pas à elle seule la pâleur de ces selles. On a longtemps admis que ces petits malades étaient hypocholiques ; puis on a nié la diminution de la sécrétion biliaire, en prétendant que les pigments étaient totalement réduits à l'état de stercobilinogène incolore. MM. AVIRAGNET et DORLENCOURT ont montré que dans certains cas, les selles mastic

renfermaient en très petite quantité des pigments biliaires associés ou non à de la stercobiline ; mais quelquefois, il est impossible de déceler la moindre trace de pigment vrai ou réduit. M. A. PAULIN, dans sa thèse, dit avoir toujours pu trouver des pigments biliaires, grâce au réactif de FOUCHET. Nous avons vu cette réaction elle-même donner un résultat négatif.

III

Interprétations proposées pour expliquer l'évolution normale et pathologique des pigments biliaires dans l'intestin

Les principales modifications pigmentaires qui se produisent dans l'intestin du nourrisson étant connues, nous envisagerons maintenant les interprétations qu'on en a données. Elles peuvent être classées en 4 groupes :

- 1° Causes de la coloration jaune des selles normales.
- 2° Causes de l'apparition de la stercobiline dans les selles normales.
- 3° Causes de la décoloration de certaines selles pathologiques (selles mastic).
- 4° Causes de l'apparition de selles vertes.

Nous ne parlerons que dans le prochain chapitre des hypothèses que nous ont suggéré nos recherches.

1° Si l'on se souvient que la bile vésiculaire renferme une certaine quantité de biliverdine, on peut s'étonner de ne pas retrouver dans les selles normales du nourrisson la moindre apparence de coloration verte, sachant surtout combien la bilirubine est instable et verdit facilement. Ce fait physiologique n'a pas été directement étudié, à notre connaissance, mais il a été abordé incidemment par les auteurs qui se sont occupé de la pathogénie des selles vertes. Nous y reviendrons plus loin.

2° La question de la stercobiline a été au contraire l'objet de très nombreux travaux. Deux questions dis-

tinctes se posent à son sujet : a) D'où provient la stercobiline fécale ? b) Pourquoi apparaît-elle à un moment donné chez le nourrisson ?

a) L'origine de la stercobiline fécale n'est plus guère discutée à l'heure actuelle : « toute la stercobiline trouvée dans les fèces provient des pigments biliaires vrais, déversés par le cholédoque, et qui sont transformés en pigments plus réduits. » (BRULÉ).

Nous ne prétendons pas exposer ici l'histoire des théories de l'origine de l'urobiline ; on la trouvera dans de nombreux travaux importants, tels que les thèses de MM. DESCOMPS, HERSCHER, CARRIÉ, SPILLIAERT, les travaux de M. BRULÉ. Comme l'a écrit LIFSCHITZ, il y a eu autant de théories que de tissus à incriminer dans l'organisme ; les plus nouvelles ne font parfois que reprendre d'anciennes hypothèses, oubliées faute d'arguments suffisants.

C'est ainsi que KUNKEL, en 1880, attribuait la formation de toute l'urobiline aux tissus en général. LEUBE, dès 1881 (cité par LIFSCHITZ), aurait songé à une origine rénale pour l'urobiline urinaire.

GERHARDT ayant trouvé de la stercobiline dans une anse isolée de l'intestin d'un chien, et, dans une autre expérience, après ligature du cholédoque, a supposé que dans ces cas, le pigment passait du sang dans l'intestin ; mais plus tard, et pour la généralité des cas, cet auteur est revenu à la théorie intestinale.

HILDEBRANDT, en 1909, publiant l'observation d'un cas d'occlusion du cholédoque avec stercobiline dans les fèces, admet que la bilirubine sanguine apportée aux blandes de l'intestin était transformée en stercobiline par les microbes intestinaux.

Récemment, MM. ROGER et BINET ont montré expérimentalement que la bilirubine du sang peut quelquefois passer dans l'intestin, lorsqu'on introduit de l'huile dans

celui-ci, ou lorsqu'on lie préalablement le cholédoque. Dans l'intestin, la bilirubine subit alors une réduction identique à celle qui se produit dans les conditions normales.

M. SPILLIAERT, dans sa thèse, faite dans le service de M. BRULÉ, a mis en lumière ce fait intéressant que, le canal cholédoque étant fermé, expérimentalement chez le chien ou par un processus morbide chez l'homme, la stercobiline sanguine pouvait être décelée dans les selles; la présence de ce pigment n'est donc pas une preuve absolue de la perméabilité des voies biliaires.

Quoi qu'il en soit, même si une partie de l'urobiline fécale provient de la réduction de la bilirubine apportée à l'intestin par le sang circulant, il n'est pas douteux que la presque totalité de la stercobiline se forme dans la cavité intestinale aux dépens des flots de bile qu'y déverse le cholédoque.

Deux agents biologiques ont été considérés, — et en général à l'exclusion l'un de l'autre, — comme les facteurs de la réduction de la bilirubine biliaire dans l'intestin : les microbes intestinaux et la muqueuse intestinale.

C'est MALY qui, en découvrant la stercobiline, soupçonna son origine microbienne ; de nombreux auteurs s'y sont ralliés, presque tous, jusqu'aux travaux de MM. GILBERT et HERSCHER.

KRUKENBERG écrivait en 1888 que les microbes de l'intestin engendraient de l'hydrogène naissant aux dépens des matières organiques ; ce gaz, réducteur énergique, transformerait la bilirubine en stercobiline. SALKOWSKI et MULLER (1892) font jouer un rôle particulier aux anaérobies ; l'apparition de la stercobiline coïncide en effet chez le nourrisson avec celle des anaérobies intestinaux, et c'est un fait que bien des auteurs ont vérifié. BECK,

dans une leçon publiée en 1895, annonce qu'il aensemencé de la bile fraîche d'animaux divers, additionnée de bouillon peptoné, avec différents germes normaux ou accidentels de l'intestin humain : colibacille, bacille typhique, bacille cholérique, staphylocoque doré. La bile de certaines espèces renfermant normalement de l'urobiline, BECK dosait ce pigment avant et après la culture au moyen du spectrophotomètre de GLAN. Sans doute, ce procédé de dosage est passible de toutes les critiques d'ordre général formulées plus tard par MM. BORRIEN, BRULÉ, etc. ; mais peut-être les résultats de BECK ont-ils une valeur comparative entre eux ; on peut retenir que toutes les bactéries étudiées, dans les conditions de l'expérience, ont rapidement augmenté la teneur du milieu en hydrobilirubine aux dépens des pigments biliaires ; les bactéries de fermentation se sont surtout montrées actives.

NENCKI et SIEBER, en 1894, ont retenu le rôle réducteur des microbes du gros intestin.

Pour MYA, les microbes et particulièrement le bacillus putrificus de BIENSTOCK, aidés de l'alcalinité duodénale, seraient le facteur agissant.

Un travail récent de F. PASSINI semble infirmer le rôle du bacillus putrificus. PASSINI a ensemencé de la bile, prélevée aseptiquement sur des cadavres, avec des anaérobies de putréfaction isolés à partir du milieu intestinal, en particulier avec le b. perfringens, le b. putrificus, le bacille en aiguille. Les pigments de la bile disparaissent en quelques heures, l'urobiline, lorsqu'il en existait, en quelques jours. Jamais, en anaérobiose stricte, à 37°, même en présence du sucre (réducteur), l'urobiline n'a persisté ou apparu. La valeur de ces expériences, sans être négligeable, est diminuée par le fait de l'utilisation de bile cadavérique : on sait que celle-ci

est presque toujours infectée, et lorsque la bile humaine contient de l'urobiline, c'est précisément aux microbes développés dans la bile qu'on a attribué la formation de pigment réduit (KIMURA, HERSCHER). En se servant de bile vraisemblablement septique, quoique aseptiquement prélevée, l'auteur ne s'est peut-être pas placé dans les meilleures conditions physiologiques.

Tels sont les principaux travaux relatifs à l'action des microbes intestinaux sur la formation de la stercobiline.

La muqueuse intestinale a déjà été soupçonnée par HOPPE-SEYLER d'exercer sur les pigments biliaires son pouvoir réducteur. Mais c'est aux travaux de MM. GILBERT et HERSCHER que cette interprétation doit une grande faveur. Résumons très brièvement les faits que ces auteurs ont rapporté en 1907 pour soutenir que la muqueuse duodénale secrète une catalase qui, chez l'adulte, réduit les pigments biliaires à l'état de stercobiline.

I. Les fèces des nouveau-nés, malgré leur richesse en microbes ne renferment ni stercobiline, ni stercobilino-gène.

II. Les cultures anaérobies ou aérobies ne produisent pas de stercobiline aux dépens de la bile.

III. La muqueuse intestinale d'animaux (macération aqueuse additionnée ou non de thymol) provoque en 24 à 48 heures la formation de stercobiline aux dépens de la bile. Les extraits duodénaux sont très actifs, les extraits iléaux moins actifs, les extraits rectaux inactifs.

IV. L'extrait aqueux de fèces d'adulte décompose l'eau oxygénée, contrairement à l'extrait de selles de nourrisson.

V. L'extrait aqueux de fèces d'adulte, mis en présence de bile, provoque la formation de stercobiline, contrairement à l'extrait de fèces de nourrisson.

Nous reviendrons plus loin sur ces résultats et leur interprétation, car nous avons été amené à étudier nous-même certains de ces faits expérimentaux.

En 1912, H. TRIBOULET a fait des recherches sur l'origine de la stercobiline. Sur le cadavre humain, il a constaté que le contenu intestinal au niveau des régions duodénale et duodéno-iléale ne renfermait aucune trace de stercobiline. Celle-ci n'apparaissait qu'à la fin de l'iléon et au voisinage de la valvule iléo-cæcale. Ayant sacrifié de jeunes animaux (chiens, chats) soumis au régime lacté, et ayant aussitôt partagé leur intestin en tronçons par des ligatures, il a constaté que seules les matières renfermées dans la région iléo-cæco-appendiculaire de l'intestin contenaient de l'hydrobilirubine. Avec MM. RIBADEAU-DUMAS et HARVIER, il a prélevé sur deux jeunes chiens des fragments de muqueuse intestinale et, les ayant mis à l'étuve en présence de bile provenant de ces mêmes animaux, il a noté que seuls les fragments de muqueuse avoisinant la valvule iléo-cæcale provoquaient la formation de stercobiline. De plus, les amas lymphoïdes de cette région, isolés par dissection, se sont montrés actifs, alors que la muqueuse ainsi privée de son appareil lymphoïde perdait en grande partie son pouvoir réducteur.

TRIBOULET a donc attribué un rôle important aux éléments lymphoïdes de l'intestin dans la formation de la stercobiline. Il a avancé que celle-ci, qui, chez les petits chiens peut se montrer au dixième jour, apparaît chez l'enfant vers deux ou trois mois, et d'autant plus tôt que l'enfant serait plus vigoureux, c'est-à-dire chez celui dont le « lymphoïdisme intestinal » serait le plus développé.

Au sujet de l'interprétation des expériences qui concernent l'action des fragments de muqueuse sur la bile, nous devons faire quelques réserves : l'élément micro-

bien n'a pas été éliminé ; rien ne prouve que l'ensemencement de la muqueuse sur la bile n'ait été surtout un ensemencement de bacilles variés. Nous pouvons faire observer d'autre part que l'apparition de la stercobiline n'est nullement plus précoce chez les enfants les plus vigoureux, qui sont, en règle générale, les enfants nourris au sein.

Soulignons la différence qui sépare les expériences de MM. GILBERT et HERSCHER de celles de M. TRIBOULET. Les premiers essayent de mettre en évidence de véritables ferments solubles, en opérant sur des macérations aqueuses d'intestin, le second veut se rapprocher des conditions physiologiques en se servant de muqueuse toute fraîche. Les résultats diffèrent aussi : les uns attribuent l'activité catalytique à la muqueuse du duodénum, l'autre limite l'action réductrice à l'appareil lymphoïde de la région iléo-cæcale.

R. SIMONINI, dans le travail que nous avons mentionné plus haut, émet aussi l'avis que la réduction de la bilirubine dans l'intestin est due à l'activité de l'épithélium et non aux microbes.

Telles sont les principales tentatives qui ont été faites pour expliquer la formation de la stercobiline intestinale. Permettent-elles de concevoir pourquoi, à un moment donné, la formule pigmentaire de la selle du nourrisson change, et pourquoi le pigment réduit y apparaît ? Cette modification est plus précoce, nous le verrons, chez l'enfant au lait de vache, même quand sa nutrition est médiocre ; on invoquerait difficilement dans ces cas le développement plus complet des organes lymphoïdes de l'intestin ou la maturité fonctionnelle de la muqueuse.

Il est permis de se demander, en présence de ces difficultés, si l'ancienne théorie microbienne ne cadre pas mieux avec les faits observés. Nous renvoyons cet exa-

men au moment où nous devons exposer nos propres recherches.

3° Causes de l'apparition de selles vertes.

On a essayé autrefois d'expliquer la coloration verte qui apparaît quelquefois brusquement dans les selles par un changement de la réaction de ces selles. C'est PFEIFFER qui, en 1887, ayant remarqué que des selles jaunes verdissaient si on les additionnait d'alcali, voulut donner à ce fait une signification pathogénique. Une connaissance plus exacte des variations de la réaction normale et pathologique des selles a bientôt montré que la question était plus compliquée.

LESAGE, en 1889, a incriminé un microbe; le « bacille de la diarrhée verte » ; mais il a reconnu lui-même plus tard que cet organisme n'était qu'une variété colorée du colibacille. Le pigment vert des selles n'est pas un pigment bacillaire, c'est de la biliverdine.

WERNSTEDT (1905), attribue la formation de selles vertes à l'intervention d'un ferment oxydant qui agirait sur la bilirubine ; il met ce ferment en évidence par la réaction du gaïacol et de l'eau oxygénée ; c'est donc une peroxydase d'après la terminologie actuellement usitée ; l'auteur lui attribue un substratum : les corpuscules de mucus qui se trouvent dans les matières.

KOEPPE, en 1906, confirme avec quelques modifications les vues de WERNSTEDT ; il trouve dans les selles vertes riches en mucus une réaction des peroxydases intense ; mais il constate que les corpuscules muqueux de selles eux-mêmes ne sont pas colorés en vert ; ils restent jaunes, comme si le mucus réalisait une protection physiologique de la bilirubine contre l'oxydation. Il a remarqué que l'addition d'un ferment oxydant étranger (végétal) à des selles jaunes ne provoquait pas leur verdissement ; mais en ajoutant à ces selles de l'eau oxygénée à 1/100,

il a vu « souvent » qu'elles verdissaient. Il en conclut que pour qu'il y ait production de selles vertes, trois facteurs doivent se trouver réunis : 1° le pigment qui verdit par oxydation : la bilirubine ; 2° un corps oxygéné instable ; 3° un ferment libérant l'oxygène de ce dernier corps.

HECHT, l'année suivante, examine 30 selles de nourrissons au point de vue de la coloration et de ses rapports avec les ferments oxydants. Il caractérise ces derniers au moyen d'une solution aqueuse de gaïacol à 1 %, ou de teinture de gaïac fraîche ; les changements de coloration qui se produisent indiquent la présence d'oxydases directes ; si la coloration ne se montre qu'après l'addition d'eau oxygénée, les selles contiennent des oxydases indirectes. Il a constaté que les selles vertes n'avaient pas le pouvoir d'oxyder, de verdir les selles jaunes, tandis qu'au contraire les selles jaunes se sont montrées réductrices : 1° vis-à-vis des selles vertes : celles-ci, additionnées d'une petite quantité de selles jaunes, jaunissent elles-mêmes ; 2° vis-à-vis de la bile : 12 fois sur 18, les selles jaunes ont jauni la bile verte, et cette réduction de la biliverdine à l'état de bilirubine s'est trouvée accélérée dans les tubes purgés d'air et additionnés de lactose, conditions favorables, comme on sait, à la pullulation des anaérobies ; 3° vis-à-vis du bleu de méthylène : sur 20 selles jaunes, 8 ont témoigné d'un pouvoir réducteur marqué en décolorant le bleu : sur 12 selles vertes, 4 seulement ont eu un pouvoir réducteur comparable à celui des selles jaunes, les 8 autres ne provoquaient qu'une réduction faible ; 4° enfin, vis-à-vis de la bilirubine, des fragments de selles jaunes mis en contact avec une solution alcaline de ce pigment ont nettement entravé son oxydation : le tube restait jaune orange, tan-

dis que les selles vertes ont paru seulement ralentir cette oxydation.

Quelle est la nature de cette substance qui provoque l'émission de selles jaunes chez le nourrisson normal, qui jaunit le bouillon de bile, la bilirubine, décolore le bleu de méthylène ?

Les bacilles de l'intestin, certains coli, paracoli, les bacilles de Flexner, de Kruse, le b. aerogènes, ensemencés sur bouillon de bile privé d'air, le jaunissent en trois à six heures, décolorent plus vite encore le bleu de méthylène. Ces expériences permettent à HECHT d'attribuer aux microbes intestinaux le rôle de réducteurs du pigment biliaire. S'ils doivent cette propriété à la présence d'une réductase, celle-ci doit être adhérente et fixée aux corps microbiens, car l'émulsion de selles dans un sac de collodion, ou le filtrat sur bougie de cette même émulsion n'ont pas d'activité réductrice, tandis que l'addition de toluène ou de chloroforme ne modifie pas les phénomènes.

Le méconium, qui contient surtout du pigment oxydé, renferme de nombreux débris cellulaires de desquamation intestinale ; son pouvoir réducteur est très faible ; HECHT en conclut que les cellules ne jouent aucun rôle dans les processus de réduction.

En résumé, les variations continuelles du pouvoir réducteur des microbes intestinaux exerceraient une influence fondamentale sur l'évolution des pigments biliaires. Le pouvoir oxydant, lié vraisemblablement à la présence de mucus, n'interviendrait que lorsque les processus réducteurs deviendraient insignifiants. Les microbes, surtout dans les régions anaérobies de l'intestin, protégeraient les pigments biliaires contre l'oxydation. Il y aurait, chez le nourrisson normal, un équilibre entre la réduction et l'oxydation, chez celui qui émet des selles

vertes, une rupture de cet équilibre, un affaiblissement du pouvoir réducteur, une prédominance des facteurs oxydants.

Encore que passible de quelques critiques sur lesquelles nous nous expliquerons plus loin, ce travail constitue une des tentatives les plus intéressantes et les mieux conduites qui aient été faites pour expliquer les colorations des selles des nourrissons.

4° Causes de l'apparition de selles décolorées.

La teneur en pigments biliaries des selles blanches de la dyspepsie grasse semble n'avoir pas retenu l'attention des chercheurs ; nous ne parlerons que des travaux suscités par la dyspepsie du lait de vache.

Pourquoi les selles « mastic » sont-elles hypo ou acholiques ? Deux hypothèses se sont présentées : ou bien les pigments sont détruits par les processus de putréfaction intense dont l'intestin de ces enfants est le siège, ou bien les pigments sont secrétés en moindre quantité, la bile est peu abondante ou faiblement pigmentée. A l'appui de la première hypothèse, on peut rappeler les travaux mentionnés plus haut de Fritz PASSINI, sur la destruction des pigments biliaries par les germes de putréfaction, sans passage par les termes de stercobiline ou de stercobilinogène. A l'appui de la seconde hypothèse, plaident par contre quelques expériences de MM. MARFAN et DORLENCOURT : si on administre à un enfant atteint de selles mastic une petite quantité de bilirubine sodique dans un hiberon, on voit au bout de quelques heures les selles se recolorer en jaune et présenter les réactions des pigments biliaries. L'introduction du pigment fondamental ayant fait disparaître le symptôme, on peut supposer que, dans ces cas, la décoloration était due à l'absence totale ou presque totale de la matière colorante.

IV

Recherches sur la stercobiline des selles du nourrisson ; époque de son apparition ; origine

Dans une première série de recherches, nous avons examiné les selles de 24 enfants, dont 13 nourris au sein ou à l'allaitement mixte, et 11 nourris au biberon ; nous avons recherché, suivant les procédés indiqués au premier chapitre, les pigments biliaires et leurs produits de réduction. Chaque enfant a été suivi pendant une période de une à plusieurs semaines par des examens presque quotidiens.

Nous avons constaté en premier lieu que la stercobiline pouvait dans quelques cas apparaître d'une façon très précoce dans les selles et ce, quel que soit le mode d'alimentation. Ainsi, l'enfant 14 présente de la stercobiline au huitième jour, l'enfant 6 au seizième jour, l'enfant 10 à un mois. Ces faits, sans doute, sont l'exception ; mais ils s'ajoutent à ceux que nous avons rapportés plus haut (p. 29), et permettent d'apporter une atténuation aux règles généralement admises à ce sujet.

En second lieu, nous avons quelquefois constaté un parallélisme remarquable entre les modifications pigmentaires des selles et les changements apportés au mode d'alimentation. Ces derniers, nous le verrons bien-

tôt, déterminent aussi une transformation radicale de la flore intestinale.

L'enfant 1, fils d'une nourrice de l'hospice, était exclusivement au sein lorsque sa mère n'était pas chargée d'un autre nourrisson ; il recevait une alimentation mixte chaque fois qu'on confiait un autre enfant à cette nourrice. Lorsque l'enfant est exclusivement au sein, ses selles sont jaunes, renfermant des pigments biliaires, et pas de stercobiline, conformément à la règle pour un enfant au sein de son âge ; la flore microbienne est du type bifidus pur. Dès qu'on introduit dans l'alimentation de cet enfant une quantité même peu importante de lait de vache (un biberon de 60 grammes), et, sans que l'aspect des selles ait sensiblement changé, la stercobiline apparaît, la flore microbienne prend le type polymorphe ; ces modifications se montrent en 12 ou 24 heures. Remet-on l'enfant au sein maternel exclusivement, la flore microbienne reprend dès le lendemain le type bifidus en même temps que la stercobiline disparaît. Nous avons pu observer quatre fois ces modifications parallèles, qui ont la valeur d'une expérience.

Chez l'enfant 9, nourri au biberon jusqu'au 23^e jour, la stercobiline était présente ; mis au sein à ce moment, il a dès le lendemain des selles sans stercobiline, formule monomicrobienne. La stercobiline reparaît transitoirement le 26^e jour pour disparaître ensuite.

Sans doute, nous n'avons pas observé ce phénomène chez tous les enfants soumis à des changements de régime ; nous avons même vu chez des enfants débiles la stercobiline n'apparaître d'une façon, il est vrai, transitoire, qu'après leur mise au sein ; mais néanmoins, pour le cas de l'enfant 1, un essai d'interprétation s'impose. Le changement radical et simultané de la flore microbienne et de la formule pigmentaire des selles sous l'influence du changement de lait nous amène à penser que c'est le microbisme intestinal qui détermine l'état sous lequel les pigments biliaires parviennent dans les fèces.

Ce n'est pas le lait de vache stérilisé qui réduit les pig-

ments biliaires à l'état de stercobiline ; on peut s'en assurer aisément *in vitro* ; ce ne sont pas les ferments oxydants du lait maternel qui entravent la réduction du pigment chez l'enfant au sein ; ces ferments sont en effet des oxydases indirectes, qui n'agissent qu'en présence d'un peroxyde instable comme l'eau oxygénée ; au surplus, il est facile de voir que ni le lait de vache stérilisé, ni le lait de femme cru ne modifient l'oxydation spontanée d'une solution de bilirubine alcaline ; on ne peut donc pas soutenir que les différents laits agissent directement sur les pigments biliaires.

Le lait de femme engendre très rapidement dans l'intestin un milieu où le *bacillus bifidus* se développe d'une façon exclusive.

Grégoire JACOBSON, en 1919, a examiné les selles de petits chiens âgés de 15 jours : elles étaient jaune brun, neutres ou alcalines, et renfermaient au moins cinq espèces microbiennes, dont l'entérocoque et le *bifidus*, non prédominants ; il a nourri alors ces animaux avec du lait de femme ; le *b. bifidus* s'est développé aussitôt, et au cinquième jour, les selles étaient devenues jaunes, acides, et ne renfermaient plus que du *b. bifidus*. Mais le lait de femme est un mauvais aliment pour le petit chien ; les animaux présentent de la diarrhée, de la diminution de poids, et l'expérience, d'ailleurs concluante, ne put être prolongée longtemps. Déjà MORO avait signalé à la Société de Pédiatrie de Munich que les selles des jeunes chiens nourris avec du lait de femme avaient une flore bactérienne semblable à celle de l'enfant nourri au sein.

Ces expériences montrent bien que le lait de femme rend le milieu intestinal électif pour le *b. bifidus*. Elles sont confirmées par des recherches antérieures de MORO et MURATH (1906) sur les substances d'origine bacté-

rienne qui, dans les selles du nourrisson, empêchent le développement des espèces étrangères ; ces auteurs ont montré que le bifidus n'a nullement un pouvoir empêchant vis-à-vis du développement des microbes tels que le coli, le bacille typhique, le bacille lactique, etc. Ce n'est donc pas la présence du *b. bifidus* qui entrave le développement des autres germes, mais la présence du lait de femme qui favorise exclusivement la multiplication de ce microbe.

Le lacto-sérum de femme, comme on pouvait s'y attendre, est un excellent milieu de culture pour le *b. bifidus*, et, avec l'aimable concours de M. le Docteur ALFONS TRIAS, nous avons pu constater que les cultures de *b. bifidus* additionnées de bilirubinate de soude ralentissent, empêchent l'oxydation de ce pigment, mais ne le transforment pas en en hydrobilirubine. Ces cultures exercent donc une action réductrice ménagée identique à celle qui, dans les selles de l'enfant au sein, aboutit à l'émission de selles jaunes (bilirubine sans stercobiline).

Nous sommes donc amené à conclure que la prédominance dans l'intestin de l'enfant au sein, du *b. bifidus* est intimement liée à la présence de pigments biliaires vrais (bilirubine) dans les selles, et que l'apparition d'une flore microbienne polymorphe (où abondent les protéolytiques) détermine l'apparition dans les selles de pigments réduits, stercobiline et stercobilinogène. Ce polymicrobisme intestinal, en dehors des causes pathologiques, est consécutif à toute alimentation autre que le lait de femme, c'est-à-dire à toute alimentation hétérogène.

Recherches sur les ferments oxydants et réducteurs des selles

Lorsque nous nous sommes proposé d'examiner systématiquement et en série les selles d'un certain nombre de nourrissons, pour étudier les transformations que subissent les pigments biliaires dans leur intestin, nous avions, sinon une idée préconçue, du moins une idée directrice ; nous venions de prendre connaissance des recherches de MM. MARFAN et DORLENCOURT, qui avaient été amenés, par la constatation de faits importants, à considérer comme démontrée l'existence de ferments réducteurs dans les selles.

Ces auteurs ont étudié l'action des selles fraîches, en émulsion aqueuse, sur des solutions de bleu de méthylène dites réactifs de SCHARDINGER, primitivement destinées au contrôle du lait.

La solution « M. » est composée ainsi :

Solution alcoolique de bleu de méthylène à saturation	5 cm^3
Eau distillée	195 cm^3

La solution « F. M. » se compose de :

Solution alcoolique de bleu de méthylène à saturation	5 cm^3
Formol du commerce.....	5 cm^3
Eau distillée	190 cm^3

Il est utile, pour que la réaction soit nette et rapide, de préparer une émulsion à la fois dense et fine de matières ; on pourra se servir à cet effet d'un petit mortier dans lequel on mélange une petite quantité de matières (le volume d'une noisette avec environ 10 cm^3 d'eau dis-

tillée. On répartit cette émulsion entre deux petits tubes à essai, et on ajoute dans chacun d'eux 8 à 10 gouttes de chacune des solutions de SCHARDINGER, jusqu'à coloration bleue uniforme. On porte à l'étuve à 37°. La vitesse de la décoloration est fonction de l'intensité du pouvoir réducteur.

Les selles normales décolorent toujours le bleu, en un temps généralement inférieur à une heure, plus court chez les enfants au biberon que chez les enfants au sein (1). Le pouvoir réducteur augmente (la décoloration s'accélère) lorsqu'on élève la température de 15° à 56°. A partir de 80°, la décoloration se ralentit notablement. Les matières soumises à l'ébullition perdent tout pouvoir réducteur. L'addition d'antiseptiques n'entrave pas la réaction. De plus, les propriétés réductrices semblent intimement liées aux particules solides de la suspension utilisée ; en effet, le filtrat n'a presque aucune activité réductrice, le résidu resté sur le filtre l'a conservée tout entière ; de même, dans les tubes où s'effectue la réaction, c'est toujours par le fond, au contact du culot solide, que la décoloration commence, elle ne gagne qu'ensuite la masse du liquide moins riche en particules.

MM. MARFAN et DORLENCOURT rapportent donc les propriétés réductrices des selles à la présence de ferments réducteurs, de réductases fixées sur les particules solides des matières.

Remarquant en outre que l'intensité de la réaction des réductases est souvent proportionnelle à l'alcalinité des selles, ils ont montré que cette alcalinité n'intervenait pas elle-même dans la grandeur du processus de réduc-

(1) Le plus souvent, le réactif F. M. est décoloré en même temps que le réactif M. si les deux tubes sont additionnés de quelques gouttes de chloroforme. Le premier se décolore plus lentement si on néglige d'ajouter du chloroforme.

tion, puisque l'alcalinisation ou la neutralisation des selles n'influencent en rien l'intensité de la réaction. L'alcalinité des selles est le témoin du degré des putréfactions intestinales, et les matières des enfants au biberon, grâce aux résidus de caséine indigérée qu'elles renferment, sont un milieu propice à la production d'une putréfaction prononcée dans l'intestin. Les réductases sont généralement plus fortes chez ces enfants que chez les nourrissons au sein.

Ces recherches nous ont servi de guide et de modèle ; nous avons essayé de mettre en évidence les rapports qui existent entre le pouvoir réducteur et le pouvoir oxydant des selles, et le degré de réduction ou d'oxydation des pigments biliaires qu'elles renferment.

Nous avons effectué 66 examens de selles de nourrissons âgés de 3 jours à 11 mois ; 52 examens ont porté sur des selles d'enfants au sein ou à l'allaitement mixte, 14 sur des selles d'enfants au biberon. Nous avons, dans cette série de recherches, déterminé les pigments biliaires comme nous l'avons indiqué ci-dessus ; en outre, nous avons recherché les réactions des peroxydases et des réductases. Pour la réaction des peroxydases, nous avons utilisé la solution aqueuse de gaïacol à 1 % recommandée par BOURQUELOT et que M. MARFAN a appliqué depuis longtemps à l'examen du lait. Pour l'adapter à l'examen des fèces, il suffit de préparer une émulsion aqueuse de matières, comme on l'a vu plus haut pour la réaction des réductases ; on la verse dans un petit tube, et on y ajoute 3 ou 4 gouttes de la solution de gaïacol, puis 1 ou 2 gouttes d'eau oxygénée diluée ; une coloration rose, rouge brique ou grenat apparaît aussitôt ou en quelques minutes ; la rapidité d'apparition et l'intensité de la coloration sont fonctions de l'activité réductrice. Cette coloration n'est pas toujours permanente ; elle

s'atténue ou disparaît en un temps variable, de quelques minutes à quelques jours. Elle reparait si l'on ajoute de nouveau quelques gouttes d'eau oxygénée. Nous verrons que cette disparition de la réaction rouge est liée à l'entrée en jeu des éléments réducteurs.

Nous avons recherché les réductases par le procédé ci-dessus décrit.

Voici les rapports que nous avons trouvés entre l'intensité du pouvoir réducteur des selles et leur teneur en pigments réduits :

Réductases :		Présence de stercobiline :	
0 : nulles	12 cas	2 cas	16,66 %
+ : faibles	35 »	9 »	25,71 %
++ : moyennes ..	18 »	10 »	55,25 %
+++ : fortes	13 »	11 »	84,61 %
	78 cas	32 cas	41,02 %

Il semble donc bien qu'il y ait un rapport entre le pouvoir réducteur des selles, tel qu'on peut le mettre en évidence par la décoloration du bleu de méthylène, et le degré de réduction du pigment. Lorsque la réduction du bleu est nulle ou faible, la stercobiline s'observe rarement, et dans une proportion inférieure à la moyenne générale ; lorsque cette réduction est moyenne ou forte, la stercobiline est présente dans un nombre de cas supérieur à la moyenne de nos observations.

Au contraire, de la recherche des peroxydases, il ne ressort aucun parallélisme entre le pouvoir oxydant des selles et le degré d'oxydation des pigments biliaires.

Dans le tableau suivant, nous indiquons par des croix l'intensité de la réaction des peroxydases, et, dans chaque catégorie ainsi délimitée, l'intensité du pouvoir réducteur et la présence de pigment réduit :

Peroxydases	Réductases				Stercobiline et stercobilinogène	
	+++	++	+	0		
+++ : 21	7	8	6	0	11	(52,38 %)
++ : 43	4	9	25	5	17	(39,33 %)
+ : 11	2	1	1	7	3	(27,87 %)
0 : 3	0	0	3	0	1	(33,33 %)
78	13	18	35	12	32	(41,02 %)

On voit que, dans la 1^{re} catégorie seulement, peroxydases + + +, la proportion de selles renfermant de la stercobiline est supérieure à la moyenne. Ce fait, paradoxal en apparence : la fréquence de pigments réduits dans des selles fortement oxydantes, s'explique si l'on remarque que les selles riches en peroxydases sont aussi quelquefois intensément réductrices (6 cas sur 21). Les selles plus pauvres en peroxydases sont au contraire, en moyenne, plus pauvres aussi en réductases (3 cas sur 43, 2 cas sur 11, ou 0 sur 3). Nous reviendrons sur l'interprétation de ces faits.

Nous avons examiné trois selles vertes, à pigments par conséquent oxydés, dans lesquelles la réaction des peroxydases était très vive (la réaction des réductases, au contraire, moyenne ou faible). Mais ces caractères ne sont nullement particuliers aux selles vertes, nous les avons maintes fois retrouvés dans des selles jaunes normales.

Nous n'avons observé que 3 fois une réaction des peroxydases complètement négative ; ce fait s'est produit, transitoirement d'ailleurs, chez 3 enfants débiles nourris l'un au sein, l'autre à l'allaitement mixte, le 3^e au biberon. Dans les trois cas, la réduction du bleu était très faible, et chez un seul, nourri au sein, et âgé alors de 11 jours, les selles renfermaient du stercobilinogène.

Ces recherches effectuées, nous avons voulu voir si le tube digestif du nourrisson était capable d'utiliser ces

peroxydases que l'on décèle dans les selles, et si, en lui fournissant de l'eau oxygénée, l'oxygène libéré par la peroxydase était capable de se fixer sur la bilirubine et de l'oxyder, comme on peut le voir in vitro.

Nous avons choisi un enfant au biberon âgé de 3 mois, bien portant, n'ayant présenté depuis son entrée que des selles jaunes. Nous lui avons fait boire, dans un biberon une cuillerée à café d'eau oxygénée pure et neutre ; aucune modification n'apparut dans la coloration des selles. Les doses furent portées à 2, puis 3 cuillerées à café, sans résultat. Nous ne nous sommes pas cru autorisé à dépasser ces doses, qui eussent été vraisemblablement suffisantes si l'oxygène dégagé avait été fixé par les pigments, car, in vitro, l'eau oxygénée à 1 % suffit à faire verdir quelquefois les selles (KOEPPÉ). D'ailleurs, il y a une vingtaine d'années, on a essayé d'introduire dans la pratique des laits conservés par addition d'eau oxygénée dans une proportion de 1 à 2 % ; on y a renoncé parce que la conservation était médiocre, mais nous ne croyons pas que ce lait ait été accusé de faire apparaître des selles vertes.

Si l'on pouvait, dans les selles, démontrer la présence d'oxydases directes, susceptibles de fixer sur une substance donnée non l'oxygène d'un peroxyde introduit comme réactif, mais l'oxygène du milieu intestinal, on aurait le droit de penser qu'elles interviennent dans l'oxydation des pigments biliaires. Nous nous sommes adressé pour cette étude aux réactifs déjà connus des oxydases : le réactif de ROHMANN et SPITZER, que N. FIESINGER et A. ROUNDOWSKA ont utilisé en 1912 comme colorant des granulations leucocytaires. A titre de contrôle, nous avons employé un certain nombre de fois la solution d'hydroquinone. Nous avons essayé plus de 50 fois la solution aqueuse de gaïacol que HECHT dit avoir vu

souvent subir l'oxydation directe. Nous n'avons jamais pu voir la moindre coloration, même après plusieurs jours. Il est regrettable qu'une réaction si nette ait paru ne jamais donner de résultat.

Le réactif de ROHMANN et SPITZER est composé de deux solutions aqueuses :

1° Paraphénylène-diamine à 1/4000.

2° Naphtol à 1/1000.

A un tube renfermant l'émulsion de matières, on ajoute quelques gouttes de chacune des solutions, qui produit immédiatement une coloration violette plus ou moins intense. Le contrôle de la réaction peut se faire sur un tube de la même émulsion privée de ferments par ébullition. Dans ce tube témoin, la même quantité de réactif ne détermine une coloration violette qu'au bout de plusieurs heures, par oxydation au contact de l'air.

Dans les mêmes conditions, la solution d'hydroquinone à 1 % s'oxyde et prend une coloration brune. Elle est d'une appréciation moins facile que la réaction précédente ; celle-ci, avec le procédé de contrôle que nous indiquons, donne des résultats exacts.

Nous n'avons recherché les oxydases directes que dans une série de 16 examens concernant 7 enfants différents. Les voici :

OXYDASES				
		++ : 8 cas	+ : 4 cas	0 : 4 cas
Peroxydases :	+++	3		
»	++	5	4	2
»	+			1
»	0			1
Réductases :	+++	6	2	
»	++	1	2	2
»	+	1		2
»	0			
Présence de stercobiline ou de stercobilinogène :		4	1	0

On peut remarquer ici qu'il existe un certain parallélisme entre l'intensité des divers ferments dans une même selle ; ce fait est fréquent sans être constant, et nous l'avons déjà noté en analysant les résultats de la recherche des peroxydases. Dans ce dernier tableau, plus les oxydases sont intenses, plus, dans les colonnes : peroxydases et réductases, les réactions sont fortes elles-mêmes. Tandis que la réaction des peroxydases est presque constante, la réaction des oxydases directes manque quelquefois dans les selles.

Nous avons pu rechercher ces diverses réactions dans quelques selles vertes, mais en trop petit nombre pour que nous puissions en faire état ici. Il ne nous a pas semblé que les ferments oxydants y fussent notablement plus actifs que dans les autres selles, mais plutôt que les ferments réducteurs y étaient moins énergiques que dans les selles jaunes du même enfant après disparition de l'épisode pathologique.

En ce qui concerne les selles mastic, nous avons pu confirmer les résultats des recherches de MM. MARFAN et DORLENCOURT : les réductases ont toujours été abondantes ; les oxydases et peroxydases sont d'une intensité moyenne. Nous avons presque toujours rencontré des pigments biliaires en très petite quantité, et souvent des traces de stercobiline et de stercobilinogène. Dans un cas cependant, même au moyen d'une réaction très sensible, comme celle de FOUCHET, nous n'avons pu déceler aucune trace de pigment.

Les cas de selles vertes et de selles mastic que nous avons observés sont compris dans les dénombrements des tableaux précédents.

De cet ensemble de faits, on peut dégager les conclusions suivantes :

Les selles des nourrissons manifestent, en général, en

présence de réactifs appropriés, des propriétés réductrices, peroxydantes et oxydantes.

Les selles dont le pouvoir réducteur est le plus marqué sont aussi celles qui renferment le plus souvent des pigments biliaires à l'état réduit : stercobiline et stercobilinogène.

Ces pigments apparaissent le plus tôt chez les enfants au biberon ; chez ces derniers, comme l'ont vu MM. MARFAN et DORLENCOURT, les réductases sont en général plus intenses.

Dans les selles vertes, où les pigments ont subi une oxydation, il semble que les réductases soient moins actives que normalement. Les ferments oxydants ne paraissent pas augmentés.

Dans les selles mastic, les ferments réducteurs sont presque toujours très actifs.

En résumé, l'état sous lequel les pigments biliaires apparaissent dans les selles semble intimement lié au degré du pouvoir réducteur de celles-ci.

Il faudrait maintenant essayer de résoudre le problème de l'origine et de la nature de ces processus oxydants et réducteurs, que nous avons rattachées à l'existence de ferments.

On a vu dans le précédent chapitre que MM. GILBERT et HERSCHER attribuaient la réduction des pigments de la bile dans l'intestin à une catalase sécrétée en particulier par la muqueuse duodénale. Un certain nombre des arguments qu'ils invoquaient (voir p. 37) semble devoir appeler quelques réserves. Nos connaissances actuelles ne nous permettent plus de faire état de la flore intestinale abondante du nouveau-né sans stercobiline, pour conclure que les microbes de l'intestin ne jouent aucun rôle dans la production de ce pigment réduit. On sait combien la flore microbienne du jeune enfant

nourri au sein, sans stercobiline, est différente de celle du nourrisson recevant une alimentation complexe. Nous n'y reviendrons pas. En outre ces auteurs ont eux-mêmes constaté la présence de stercobilinogène chez un enfant de 10 jours.

Il nous a paru intéressant de rapporter ici des expériences que nous avons faites avant d'avoir pris connaissance des travaux dont nous parlons et qui reproduisent presque exactement celles de ces auteurs :

Nous avons prélevé, aussitôt après la mort, la muqueuse intestinale de nourrissons morts d'affections diverses, et nous avons observé son action sur des solutions de bilirubine sodique. Nous rapporterons comme exemple le cas suivant :

Enfant n° 16, né le 30 juillet 1922, nourri au biberon.

Le 18 août, apparition de selles vertes diarrhéiques.

Présence de stercobilinogène ; peroxydases assez fortes, réductases faibles. Mêmes caractères les jours suivants.

Mort le 23 dans la nuit.

Autopsie le lendemain matin, à 9 heures.

Prélèvement, par râclage, des muqueuses duodénale, iléale, colique et rectale, qui sont mises à macérer dans quelques cm^3 d'eau glycinée.

Dès l'après-midi, mise en contact d'un cm^3 de chaque macération avec une solution de bilirubinate alcalin.

Témoins : macération de muqueuse gastrique et bilirubinate ; eau glycinée et bilirubinate.

Les tubes sont portés à l'étuve à 37°.

Le verdissement est très rapide dans tous les tubes. Il ne se produit nulle part de stercobiline décelable par la réaction de fluorescence, recherchée au bout de 2 heures et de 24 heures.

Les macérations sont conservées 10 jours, la moitié

de chacune d'elles ayant été additionnée de quelques gouttes de fluorure de sodium à 1 %. L'action sur la bilirubine est la même avec tous les échantillons.

Nous avons répété ces expériences sur deux autres enfants pour lesquels l'autopsie a pu être pratiquée encore plus rapidement après la mort. Les résultats ont été identiques aux précédents.

Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence dans la muqueuse intestinale de ferment soluble ayant une action quelconque sur l'oxydation ou la réduction de la bilirubine. Ces expériences négatives, qui méritent d'être reprises, ne nous permettent pas de dénier à la muqueuse de l'intestin un pouvoir réducteur que possèdent d'ailleurs tous les tissus de l'organisme. Mais nous pensons qu'il n'intervient pas d'une façon prépondérante dans l'évolution intestinale des pigments biliaires.

Nous émettons l'hypothèse que les processus de réduction qui aboutissent à la formation dans l'intestin de la stercobiline et de son chromogène sont dus à des ferments réducteurs d'origine microbienne ; l'activité oxydante du milieu intestinal a un certain caractère de constance, de permanence ; ce sont les variations du pouvoir réducteur, déterminées par les modifications de la flore microbienne de l'intestin, elles-mêmes d'origine alimentaire ou pathologique, qui déterminent les variations résultantes de la formule pigmentaire des selles. Quand ces processus réducteurs sont entravés ou atténués, l'oxydation du pigment suit son cours et les selles contiennent de la biliverdine. A l'état normal, chez l'enfant au sein, dans les premiers mois (c'est-à-dire lorsque le régime est strictement observé et que la flore intestinale est du type bifidus) la réduction et l'oxydation se neutralisent exactement et la bilirubine apparaît inaltérée dans les selles. Chez l'enfant qui reçoit une autre alimen-

tation que le lait de femme, et dans l'intestin duquel se développent de nombreuses espèces, les processus réducteurs l'emportent et le pigment apparaît en partie sous forme de bilirubine, en partie sous forme de pigment réduit.

L'origine microbienne des actions réductrices qui s'exercent à l'égard des pigments biliaires est rendue très vraisemblable par des observations comme celle de l'enfant n° 1 (p. 46), dans lesquelles un changement de régime fait varier parallèlement la formule microbienne des selles et le degré de réduction du pigment.

L'observation de la réduction du bleu de méthylène confirme cette conclusion : soit une selle jaune normale d'enfant au biberon. L'émulsion aqueuse additionnée de réactif de Schardinger jusqu'à coloration turquoise se décolore en 20 minutes ; il ne persiste qu'un anneau bleu au contact de l'air. Dans un autre tube de la même émulsion avec la même quantité de bleu, si on ajoute 3 à 4 gouttes de chloroforme, la décoloration n'atteint le même degré qu'en 25 minutes ; si on ajoute, au lieu de chloroforme, quelques gouttes de fluorure de sodium à 1/1000, le ralentissement est bien plus manifeste, et on sait que cet antiseptique entrave l'action des ferments solubles (HERSCHER). Deux autres tubes de la même émulsion sont abandonnés à l'étuve à 37° pendant 12 heures, le premier ayant été additionné de dix gouttes de chloroforme. Au bout de ce temps, si on ajoute le bleu de méthylène, la réaction est très rapide dans le tube sans chloroforme, elle est complète en 3 à 4 minutes ; dans le tube avec chloroforme, comme avant le séjour de 12 heures à l'étuve, elle dure 25 minutes.

De même, la coloration rouge de la réaction des peroxydases disparaît dans les selles au bout d'un temps assez bref : l'acide gallaconique formé est de nouveau

réduit à l'état de gaïacol incolore. Si on ajoute alors de l'eau oxygénée, la réaction rouge se reproduit, et disparaît d'autant plus vite que le tube a séjourné plus longtemps à l'étuve, à moins qu'on n'y ait ajouté du chloroforme comme dans l'expérience précédente.

Ces faits, que nous avons reproduits plusieurs fois sous différentes formes, ne peuvent être interprétés que de la façon suivante : la pullulation des microbes intestinaux dans leur propre milieu détermine l'exaltation de leur énergie réductrice. Le chloroforme entrave cette pullulation et ralentit légèrement l'action des ferments déjà présents.

Pour nous rapprocher des conditions physiologiques, certaines portions de l'intestin étant un milieu anaérobie, nous avons fait le vide dans les tubes avant de les abandonner à l'étuve et nous les avons fermés à la lampe. Les résultats ont été comparables aux précédents.

Nous sommes donc fondé à admettre que les processus de réduction intestinaux, et notamment ceux agissant sur les pigments biliaires sont dus à l'activité des diverses espèces microbiennes qui s'y multiplient à la faveur d'une alimentation autre que le lait de femme.

La réalité de l'existence de ces ferments réducteurs et oxydants des selles est attestée par la présence de tous les caractères que l'on recherche en pareil cas, sauf un : la solubilité dans l'eau (voir p. 59). Les émulsions aqueuses de matières, après filtration, ne possèdent presque aucune propriété oxydante ou réductrice. On peut donc admettre que les propriétés catalytiques appartiennent aux corps microbiens eux-mêmes et sont fixées à ceux-ci par un processus physique s'opposant à leur diffusion dans l'eau, de même qu'un sel soluble protégé par une couche grasse continue ne pourrait se dissoudre dans le liquide approprié.

Ces ferments divers, que l'on caractérise dans les selles réductases, oxydases, peroxydases, catalases (ces dernières signalées dans les selles d'adulte par MM. GILBERT et HERSCHER), sont-ils réellement autant de substances différentes ? MM. N. FIESSINGER et P. MATHIEU écrivaient, en terminant un de leurs importants travaux sur les ferments leucocytaires, que les divers ferments qui se rencontrent dans la granulation leucocytaire ne sont que les diverses manifestations de son activité chimique qui s'exerce vis-à-vis de substances variées : « ces différentes fonctions ne pouvant être en somme que la traduction d'un même acte, qui est celui de prendre de l'oxygène là où la cellule en trouve en libérant de l'hydrogène de l'eau de constitution ».

Toute une série de travaux ont été faits pour unifier les divers ferments oxydants et réducteurs. (CHODAT, BACH, BEGEMANN, BRIESENMEISTER, G. WOKER). Ce dernier auteur, résumant quelques-unes des recherches de ses devanciers, rappelle que ces ferments sont presque toujours simultanément présents dans les règnes animal et végétal.

Les réactions des peroxydases (oxydation d'une substance chromogène en présence d'eau oxygénée), des catalases (décomposition de l'eau oxygénée), des réductases (réduction de substances colorées, bleu de méthylène, acide sulfo-indigotique), seraient liées à la présence d'une seule et même substance, l'oxygénase de BACH, qui aurait les caractères d'une aldéhyde.

Cette aldéhyde hypothétique, en se combinant à l'eau oxygénée, produit un peroxyde secondaire (ENGLER), et celui-ci peut ou bien transporter O sur une substance oxydable comme le gaïacol, ou bien se combiner à l'eau oxygénée en dégageant de l'oxygène (réaction des catalases), ou bien produire les deux réactions simultanément.

En l'absence d'eau oxygénée et d'oxygène aérien, cette aldéhyde exercerait sa fonction réductrice aux dépens des substances oxygénées présentes, telles que le bleu de méthylène.

Nous ne saurions prolonger cette digression. Mais si ces faits, encore discutés, étaient exacts, ils éclaireraient la question des ferments des selles. Nous avons été amenés surtout, en effet, à admettre l'intervention des réductases microbiennes dans l'évolution des pigments biliaires. Les ferments oxydants dont nous avons constaté la présence se sont souvent montrés comparables aux ferments réducteurs par leur intensité et par leurs fluctuations chez le même sujet.

A la lumière des hypothèses que nous venons de mentionner, on peut se demander si ce ne sont pas les mêmes substances qui, dans l'intestin, réduisent les pigments biliaires, dans un tube, réduisent le bleu de méthylène, et transportent sur un réactif chromogène l'oxygène du milieu ambiant ou de l'eau oxygénée ajoutée.

Les propriétés oxydantes des selles ne se manifesteraient donc pas dans l'intestin, où les conditions ne sont pas celles des réactions qui les mettent en évidence ; dans l'intestin, milieu anaérobie, seule l'activité réductrice pourrait entrer en jeu.

Ceci expliquerait que seules les variations des ferments réducteurs dans les selles nous aient paru en rapport certain avec les variations de l'état des pigments biliaires.

CONCLUSIONS

La bilirubine, pigment unique de la sécrétion biliaire, colore en jaune les selles du nourrisson élevé au sein ou au biberon ; chez ce dernier, les selles sont d'un jaune plus pâle ; la sécrétion biliaire, vraisemblablement moins abondante, se dilue dans des selles plus volumineuses, contenant d'abondants résidus de caséine non digérée.

Dans l'intestin, la bilirubine peut subir deux modifications : 1° une réduction, qui l'amène à l'état de stercobiline, puis de stercobilinogène ; 2° une oxydation, qui la transforme en biliverdine. Il existe des stades intermédiaires, moins bien définis, qui relient ces termes entre eux et montrent que tous ces pigments constituent les termes d'une même série.

Les selles des nourrissons renferment des ferments oxydants et réducteurs : oxydases, peroxydases, catalases, réductases. Nous nous sommes proposé de rechercher l'origine de ces ferments et le rôle qu'ils jouent dans les transformations que subissent les pigments biliaires dans l'intestin.

On a soutenu que les ferments réducteurs trouvaient leur origine dans certaines régions de la muqueuse intestinale ; nos expériences ne nous permettent pas de confirmer ces assertions.

Une autre hypothèse, — la plus ancienne, — attribue à certains éléments microbiens l'activité réductrice du

milieu intestinal ; les résultats de nos recherches sont en faveur de cette théorie.

A l'état normal, la stercobiline et son chromogène apparaissent entre le troisième et le sixième mois chez l'enfant au sein, vers la fin du premier mois chez l'enfant au biberon. Exceptionnellement, la stercobiline peut survenir beaucoup plus tôt, même chez l'enfant au sein, en dehors de tout état morbide.

Deux types de modifications des pigments biliaires peuvent être rapportés à des troubles pathologiques :

1° Apparition d'une coloration verte des selles ; elle relève de la présence d'une grande quantité de biliverdine. Ces selles ne sont pas particulièrement riches en ferments oxydants.

2° Diminution de la coloration des selles : selles blanches de la dyspepsie grasse, selles mastic de la dyspepsie du lait de vache. La rareté ou l'absence des pigments dans ces dernières a été attribuée soit à l'acholie ou à l'hypochole pigmentaire, soit à la dégradation des pigments par les germes de putréfaction jusqu'à un stade où ils ne sont plus décelables. La stercobiline et les pigments biliaires sont toujours très peu abondants dans ces selles.

L'état sous lequel les pigments biliaires apparaissent dans les selles dépend surtout de la présence et de l'activité des réductases d'origine microbienne.

Chez l'enfant au sein, ces réductions sont modérées ; elles sont en rapport avec l'existence d'une flore intestinale mono-microbienne, à *b. bifidus* ; la biliverdine qui a pu se former dans la vésicule est réduite à l'état de bilirubine, et ce dernier pigment se trouve seul dans les selles. Les cultures de *b. bifidus* manifestent les mêmes propriétés réductrices modérées.

Chez l'enfant au biberon, les réductions sont plus intenses ; elles sont liées au développement de nombreuses espèces protéolytiques dans l'intestin. Une partie de la bilirubine est réduite à l'état de stercobiline et de stercobilinogène.

Le pouvoir réducteur est d'autant plus intense que le polymicrobisme intestinal est plus développé. Cette relation se vérifie *in vitro* et *in vivo*. C'est ainsi que chez un enfant soumis alternativement à l'allaitement maternel et artificiel, on peut constater un rigoureux parallélisme entre les modifications qui se produisent dans l'état de la flore microbienne et la présence ou l'absence de stercobiline.

Chez l'enfant qui émet des selles vertes, l'action des ferments réducteurs est vraisemblablement entravée, et les ferments oxydants, qui normalement n'agissent pas sur la bilirubine, favorisent ici sa tendance à l'oxydation spontanée. La biliverdine apparaît alors dans les selles.

Chez l'enfant atteint de dyspepsie du lait de vache, les processus de putréfaction sont très marqués, les réductases souvent très énergiques ; les pigments biliaries, secrétés probablement en petite quantité, subissent peut-être des transformations que nous ne connaissons pas.

Si on admet que les réactions par lesquelles on caractérise dans les selles les divers ferments oxydants et réducteurs sont dues à la présence d'une même substance vecteur d'oxygène, d'une oxygénase d'origine microbienne, se comportant tantôt comme un oxydant, tantôt comme un réducteur, on s'expliquera que ces réactions soient souvent présentes simultanément. Dans l'intestin,

la fonction réductrice de ce ferment semble seule pouvoir s'exercer et ce sont ses variations qui entraînent les modifications correspondantes des pigments biliaires.

VU : *Le Président de la thèse,*
MARFAN.

VU : *Le Doyen,*
H. ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

(Les travaux que nous n'avons pas pu consulter dans l'original sont marqués d'une astérisque).

- AUSSET. — Importance de l'examen périodique des selles chez le nourrisson. (Pédiatrie pratique, Lille, 1905, p. 121-124).
- AVIRAGNET (E.-C.) et DORLENCOURT (H.). — De la recherche de la stercobiline, par le sublimé acétique. (Société de Pédiatrie, 15 mar 1910).
- AVIRAGNET (E.-C.) et DORLENCOURT (H.). — Les nouvelles méthodes d'examen fonctionnel de l'intestin. (La Clinique, 17 mars 1911).
- AVIRAGNET (E.C.) et DORLENCOURT (H.). — Recherches sur l'origine des selles de savon (selles mastie) chez le nourrisson. (Le Nourrisson, 1919, p. 283).
- BAGINSKY (A.) et SOMMERFELD (P.). — Zur Chemie der kindischen Galle. (Arch. f. Kinderheilk., t. XIX, p. 321-325).
- * BASTEN. — Beitrag zur Methodik der Untersuchung der Bakterienflora des Sauglings u. zur Kenntnis der wichtigsten Bakterientypen. (Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr., 1914, t. 77, p. 282-88).
- * BAUMSTARK. — Bestimmung der Faulnissprodukte. (Münch. med. Woch. 1903, p. 77).
- BECK. — Über die Entstehung des Urobilins. (Wien. kl. Woch., 29 août 1895).
- BIERRY et RANC. — Sur une réaction de la bilirubine. (Soc. de Biol., 7 déc. 1907).
- BORRIEN (V.). — Contribution à l'étude des pigments biliaires en coprologie. (Thèse Pharm., Paris, 1910-11).
- BORRIEN (V.). — Sur l'hydrobilirubine fécale. (Soc. de Biol., 16 avril 1910).

- BRAUNSTEIN. — Über Vorkommen und Entstehung von Urobilin. (Ztschr. f. kl. Méd. 1903, 50).
- BRULÉ (M.) et GARBAN (H.). — La recherche de la stercobiline et son intérêt pratique. (Pr. méd. 1920, n° 40).
- BRULÉ (M.) et GARBAN (H.). — Sur les procédés d'extraction de la stercobiline. (Soc. Biol., 20 mars 1920).
- BRULÉ (M.) et GARBAN (H.). — Urobiline et stercobiline chez le nouveau-né et le nourrisson débile. (Soc. Biol., 12 mars 1921).
- BRULÉ (M.). — Recherches récentes sur les ictères. (Paris, Masson, 3^e édition).
- CARRIÉ. — L'urobiline. (Thèse Paris, 1913-14).
- CAWADIAS. — Examen des fèces, revue générale. (Progr., méd., 1910, n° 21).
- CHAUFFARD (A.) et RENDU (H.). — L'urobiline fécale et sa valeur clinique (Fr. méd., 28 août 1907).
- DASTRE (A.). — Article : Bile. (Dict. de Physiol. de Ch. Richet, Paris, Alcan, 1897).
- DESCAMPS. — Sur un nouveau procédé de dosage de l'urobiline. (Th. de Paris, 1910).
- FIESSINGER (N.) et Roudowska (V.). — La réaction microchimique des oxydases dans les tissus. (Ann. de méd. exp. et d'anat. pathol., 1912).
- FIESSINGER (N.) et MATHIEU (P.). — Les oxydases des leucocytes. (Journ. de Phys. et de Path. gén., t. 20, n° 1, 1922, p. 49).
- FISCHER. — Zur Kenntnis des Bilirubins. (Ztschr. f. physiol. Chemie, 1915, t. 95, p. 98.).
- FISCHER et ROSE. — Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. (5^{te} Mitt.) Ztschr. f. physiol. Chemie, 1914, t. 89, p. 255-71).
- FLORESCO. — Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique. (Th. sciences, Paris, 1898).
- FOUCHET. — (Journ. de Phar. et de Chimie, 16 janvier 1918).
- GERHARDT. — Über Urobilin. (Ztschr. f. kl. Med., 1897, t. 32).
- GILBERT et HERSCHER. — Recherches sur la stercobiline. (Soc. Biol., 16 novembre, 7 et 28 décembre 1907).
- GILBERT (A.) et HERSCHER (M.). — De la stercobiline. Pr. méd., 26 août 1908).

- GRIGAUT. — Sur la recherche de la stercobiline et de la bilirubine dans les selles par oxydation directe. (Soc. Biol. 1913, p. 265).
- GUIART et GRIMBERT. — Diagnostic clinique et parasitologique. (Paris, Lamarre, 1908).
- GRIMBERT. — Journ. de Pharm. et de Chim., 1^{er} et 16 mai 1911.
- HAMMARSTEN. — Lehrbuch der physiologischen Chemie. (Wiesbaden, Bergmann, 1899).
- HANOT. — Rapports de l'intestin et du foie en pathologie. (Rapp. au 2^e Congrès de méd. int., in. Sem. méd., 1895, p. 350).
- HERSCHER (M.). — Origine rénale de l'urobiline. Thèse de Paris 1901-02).
- HERSCHER (M.). — In : Les maladies du foie et leur traitement. (Paris, Baillière, 1910).
- HECHT (A.-F.). — Zur Erklärung des Auftretens grüner Stühle beim Säugling. (Münch. med. Woch., 11 juin 1907, p. 1179-81).
- * HILDEBRANDT. — Studien über Urobilinurie und Ikterus. (Zeitschr., f. kl. Med., 1905, t. 59).
- * HOPPE-SEYLER. — Berichte der d. chem. Ges., VII.
- HOPPE-SEYLER. — Physiologische Chemie, 1881.
- HUGOUNENQ et DOYON. — Recherches sur les pigments biliaires, I ; (Arch. de physiol. norm. et path., 1896, t. 8, p. 525).
- JACOBSON (G.). — Modifications de la flore intestinale du jeune chien alimenté avec du lait de femme. (Soc. Biol., 1909, t. 2, p. 143).
- JUILLET. — Contribution à l'étude des selles blanches des nourissons. (Th. de Paris, 1904-05).
- KIMURA. — Untersuchungen über die menschliche Blasen-galle. (Deutsches Arch. f. kl. Med., 1904, t. 79).
- KLAFTEN. — Zur Technik des Bilirubinnachweises. (Wien. kl. Woch., 1918, p. 1018).
- KOEPPE. — Fermentreaktion und Grünfärbung der Säuglingsstühle. (Ztschr. f. Kinderh., 1910).
- KUNKEL. — Über das Auftreten verschiedener Farbstoffe im Harn. (Virchows Arch., t. 79, 1880).
- LAGAGNE. — Action de la bile in vitro sur les microbes de l'intestin. (Soc. Biol. 27 juillet 1912, p. 242).
- LAMBLING. — Précis de biochimie. (Paris, Masson, 3^e édit.).

- LEMAIRE (L.). — L'urobiline. Thèse de Paris, 1905).
- LESAGE. — De la dyspepsie et de la diarrhée verte des enfants du 1^{er} âge. (Rev. de méd., 1887, n° 12, 1888, n° 1).
- LESNÉ et BINET. — Physiologie normale et pathologique du nourrisson. (Paris, Masson, 1921).
- LEWIN. — Spektrographische Untersuchungen über das Mekonium. (Pflügers, Arch., 1912, t. 145, p. 393-400).
- LIFSCHITZ. — Sur les pigments biliaires et leurs dérivés. (Rousski Vrach, 1907, n° 29).
- LLAGUET. — Contribution à l'étude de la bile comparative-ment dans les urines et les matières fécales à l'état normal et pathologique. (Thèse de Bordeaux, 1909-10).
- MARFAN (A.-B.). — Traité de l'allaitement. (Paris, Masson, 3^e éd., 1921).
- MARFAN (A.-B.). — La dyspepsie du lait de vache dans la première enfance. (Paris méd., 4 janvier 1919).
- MARFAN (A.-B. et DORLENCOURT (H.). — Recherches sur les réductases des selles du nourrisson à l'état normal et à l'état pathologique. (Le Nourrisson, nov. 1921, p. 1).
- MENTEN (M.-L.). — A study of the oxidase reaction with a-naphthol and paraphenylene-diamine. (Journ. Med. Resaerch, 1919, t. 150, p. 433-57).
- MEYER-BEITZ. — Die Lehre für Urobilin. (Ergebn. der inn. Med. u. Kinderhk., Berl., 1913, t. XII, p. 733-807).
- MORO et MURATH. — Über die bakteriellen Hemmungsstoffe in Säuglingsstühlen. (Wien. kl. Wochnschr., 1906, n° 13, p. 371-76).
- MONGE. — Valeur séméiologique de la coprologie, 5. (Thèse de Paris, 1909-10).
- NENCKI et SIEBER. — Untersuchungen über den Blutfarbstoff. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1894, t. 18, p. 401-22).
- PASSINI (Fr). — La destruction des pigments biliaries par des germes intestinaux de putréfaction strictement anaérobies. (Wien. kl. Wochenschr., n° 10, 9 mars 1922, anal. in Pr. méd., 1922, n° 74).
- PAULIN (A.). — La traversée digestive. Thèse de Paris, 1919-20).
- * PELLEGRINI. — Sulla stercobilina. (Clin. med. ital., 1915, p. 791-804).
- * PFEIFFER. — Über Grünfärbung des Säuglingsstühle. (Naturforscherversamml., Wiesbaden, 1887).

- QUIOC (P.). — Examen fonctionnel de la sécrétion biliaire chez le nourrisson. (Thèse de Paris, 1908-09).
- * RODELLA. — Über anaerobe Bakterien in normalen Sâuglingsstühlen. (Ztschr. f. Hygiene, t. 39, p. 201-17).
- ROGER et BINET. — Sur l'excrétion intestinale du pigment biliaire après occlusion du canal cholédoque. (Soc. Biol., 12 mars 1921, p. 485).
- ROGER (G.-H.). — Physiologie normale et pathologique du foie. (Paris, Masson, 1923).
- ROHMANN et SPITNER. — Berichte der deutsch. chem. Gest., t. 38, p. 567).
- ROTTIER-SEY. — De l'examen des selles des nourrissons par la réaction du sublimé acétique. (Thèse de Lyon, 1910-11).
- ROUDOWSKA (V.-L.). — Contribution à l'étude des ferments leucocytaires chez l'homme. (Thèse de Paris, 1913-14).
- SCHILLING. — Farbeanalytische Untersuchungen der Kinderfâces. (Fortschr. der Med., 1902, n° 34).
- SCHMIDT et STRASSBURGER. — Die Fâces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande. (Berlin, Hirschwald, 1906).
- SCHMIDT. — L'examen fonctionnel de l'intestin par le régime d'épreuve. Trad. Kolbé. (Paris, Vigott, 1907).
- SÉE (P.). — Oxydases et métaux-ferments. (Thèse Paris, 1904-05).
- * SILVESTRI. — Il colore delle feci dei bambini lattanti. (Il bambino, IV, 1902).
- SIMONINI (R.). — Ricerche sperimentali sopra le modificazioni che subisce la sostanza colorante biliare nell'apparato intestinale. (Riforma med. -920, p. 106).
- SIMONINI (R.). — Variazioni quattitative del pigmenti nella bile della cistifella, in diverse condizioni pathologiche della prima infanzia. (La Nipilogia, IV, 1918, p. 1).
- SPILLIAERT (P.). — Sur la persistance des pigments biliaries dans l'intestin et de la stercobiline dans les selles malgré l'arrêt du cours normal de la bile. (Thèse de Paris, 1920-21).
- * STAEDELER (B.). — (Viertelj. d. nat. Ges. in Zürich, VIII, 1863).

- STORVIS (B.-J.). — Das Emelinsche Oxydationsproduct der Gallenfarbstoffe. (Centralbl. f. med. Wiss., 1872, n° 50, p. 785).
- * TALBOT. — Methods of examination of childrens stools, their value. (Arch. of Pediatrics, New-York, 1911, p. 120-26).
- TISSIER (H.). — Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourrisson. (Th. de Paris, 1901).
- TISSIER (P.-A.-L.). — Essai sur la pathologie de la sécrétion biliaire. (Th. de Paris, 1889).
- TRIBOULET (H.). — Sur un procédé pratique d'appréciation de la fonction biliaire par l'examen des selles chez le nourrisson. (Soc. Biol., 16 mars 1909, p. 394).
- TRIBOULET (H.). — Sur l'origine de l'hydrobilirubine fécale. (Mél. biol. pour le jubilé de Ch. Richet, 1912, p. 427).
- VANLAIR et MASIUS. — Über einen neuen Abkömmling des Gallenfarbstoffs im Darminhalt. (Anal. in Centralbl. f. med. Wissensch., t. 9, p. 369-71).
- WEIL, MOREL et POLICARD. — Pigments biliaires et selles du nourrisson. (Pédiatrie prat., t. 9, p. 522).
- WERNSTEDT. — Über ein oxydierendes Ferment als eine Veranlassung des Auftretens grüngefärbter Stühle im Säuglingsalter. (Monatsschr. f. Kinderhk., 1905, p. 241).
- WOKER (Gertrud). — Beiträge zur Theorie des Oxydationsfermente, Über die Peroxydase und die Katalase. (Ber. d. deutsch. chem. Ges., t. 47, p. 1024-39, 1914).
-

Table des Matières

	PAGES
Introduction.	9
I. — Les pigments biliaires en général.	11
Procédés utilisés dans nos recherches pour la reconnaissance des pigments biliaires et de leurs dérivés dans les selles	20
II. — Les pigments biliaires dans les selles du nouveau-né et du nourrisson à l'état normal et pathologique.	
A la naissance.	25
Chez le nourrisson normal	27
Chez le nourrisson malade (selles vertes, selles décolorées).	30
III. — Interprétations proposées pour expliquer l'évolution normale et pathologique des pigments biliaires dans l'intestin.	
Causes de la coloration jaune des selles normales.	33
Causes de l'apparition de la stercobiline.	33
Causes de l'apparition des selles vertes.	40
Causes de l'apparition des selles décolorées.	43
Recherches sur la stercobiline des selles du nourrisson ; époque de son apparition ; origine.	44
Recherches sur les ferments oxydants et réducteurs des selles.	49
Conclusions	64
Bibliographie	69

